Bundesamt
für Strahlenschutz

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

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

Vorhaben 3617S42402

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Univ.-Prof. Dr. A. Karch
L. Buschmann
Priv.-Doz. Dr. H. Minnerup
Dr. J. Czwikla
F. Heinze
Univ.-Prof. Dr. U. Haug
Dr. I. Langner
M. Heinig
M. Braitmaier
S. Eppe
Dr. L. Khil
K. Kleihues-van Tol

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUV (Ressortforschungsplan) 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.

Nach Abgabe des Abschlussberichtes wurden im Rahmen eines externen Gutachterverfahrens in Bezug auf die Analysen, die in der Hauptstudie II umgesetzt werden sollen, Anpassungen vorgenommen. Das aktualisierte und gültige Studienprotokoll finden Sie unter folgendem Link:

URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353307 (letzter Zugriff: 21.12.2022)

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0
Fax: +49 30 18333-1885
E-Mail: ePost@bfs.de
De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

BfS-RESFOR-191/22

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2022030131647

Salzgitter, März 2022

Inhaltsverzeichnis

Generalunternehmer I

Unterauftragnehmer I

Glossar III

Abbildungsverzeichnis IX

Tabellenverzeichnis XI

Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptstudie I XIV

1. Einleitung und Hintergrund 1

1.1 Ergebnisse der MACH I und II 2

1.2 Durchführungskonzept für HS I 6

2. Stand der Forschung zum Thema 11

2.1 Evidenzbeschaffung 11

2.2 Aktuelle Studien von besonderer Relevanz 12

2.3 Fazit 15

3. Projektmanagement 17

3.1 Koordination 17

3.2 Administration 19

3.3 Herausforderungen in der Koordination der Hauptstudie I 21

4. Entwicklungs- und Implementierungsarbeiten des UA LKR NRW 28

4.1 Aktualisierung des Datenschutzkonzeptes 28

4.2 Gesetzesnovellierung des LKRG NRW 30

4.3 Einführung in die Datenfluss- und Prozessstrukturen 32

4.3.1 Einführung in den allgemeinen Datenfluss 33

4.3.2 Einführung in die Hauptprozesse 38

4.3.2.1 Einführung in das Record Linkage 38

4.3.2.2 Einführung in die manuelle Nachbearbeitung 40

4.3.2.3 Einführung in das Best-Of Verfahren 41

4.3.2.4 Einführung in die blinde Anonymisierung 43

4.4 Zentrale Arbeiten innerhalb der Hauptstudie I 46

4.4.1 Unterstützung der Datenhalter 46

4.4.2 Initiierung des PSD 47
4.4.3 Initiierung der DZS 49
4.4.4 Evaluierende Stelle 52
4.4.4.1 Hintergrund 53
4.4.4.2 Konzeptionelle Entwicklung 54
4.4.4.3 Aufbau 55
4.4.4.4 Funktionalität 56
4.4.4.5 Umsetzung 57
4.4.4.6 Ausblick 58
4.5 Technische und administrative Arbeiten an der rDZS 58
4.5.1 Testläufe 59
4.5.2 Datenlieferung 59
4.6 Technische und administrative Arbeiten an der kassenbasierten Datenzusammenführenden Stelle 61
4.6.1 Testläufe 62
4.6.2 Datenlieferung 63
4.7 Technische Arbeiten für den direkten Todesursachenabgleich 63
4.7.1 Entwicklung und Bereitstellung eines Datenflusses 63
4.8 Manuelle Nachbearbeitung und Neuronales Netz 64
5. Qualitätssicherung 68
6. Daten-, Prozess- und Auswertungsaudits 70
6.1 Durchführende Institution 70
6.2 Verfahren 71
6.3 Ergebnisse 72
7. Modell GKV-Daten: BIPS und SOCIUM 74
7.1 Zugangsmodelle BIPS und SOCIUM für GKV-Daten 75
7.2 Genehmigungsprozesse 80
7.2.1 Nutzung der GKV-Daten 82
7.2.2 Nutzung und Linkage von Todesinformationen 83
7.2.3 Anreicherung von GKV-Daten mit amtlichen Todesursachen 84

7.2.4 Übermittlung von Informationen an die kDZS 85
7.2.5 Nutzung der kDZS-Daten 87
7.2.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 87
7.3 Aufbau der Datenbasis und Konsistenzprüfung 89
7.3.1 Aufarbeitung neuer Datenjahre 89
7.3.2 Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen 90
7.3.3 Aktueller Stand der Datenverfügbarkeit 91
7.3.4 Statistical Analysis Plan und Data Management Plan 93
7.3.5 Deskriptive Auswertungen 95
7.3.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 100
7.4 Konzeptionelle Arbeiten: DZS 101
7.4.1 Abstimmungen mit dem Unterauftragnehmer LKR NRW 101
7.4.2 Datenflussschemata: Übermittlung an die kDZS 102
7.4.3 Vorbereitung der Genehmigungsprozesse 103
7.4.4 Testlauf des SOCIUM 105
7.4.5 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 106
7.5 Amtliche Todesursachen 106
7.5.1 Verfügbarkeit 106
7.5.2 Nutzung der Todesursachen 107
7.5.3 Gründe für Verzögerungen 108
7.5.4 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 113
7.6 Todesursachen-Algorithmus 115
7.6.1 Validierung des aktuellen Algorithmus 115
7.6.2 Anwendbarkeit in den GKV-Daten 116
7.6.3 Weitere Optimierung des Algorithmus 117
7.6.4 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 118
7.7 Analysemethodik 119
7.7.1 Übersicht: Einsatzmöglichkeiten der PS-Methodik 119
7.7.2 Propensity Score-Methodik für Studiendesign mit fixem Zeitfenster 121
7.7.3 Methodik für Studiendesign mit dynamischer Kohorte 121

7.7.4 Optimierung des PS-Modells 124
7.7.5 Berechnung von PS für die DZS 126
7.7.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II 127
7.8 Ausblick auf die Hauptstudie II 129
8. Modell epidemiologische Krebsregisterdaten: LKR NRW 133
8.1 Einleitung 133
8.2 Nutzungsdauer 135
8.3 Konzeptionelle Arbeiten: rDZS 137
8.4 Korrekturfaktor 138
8.4.1 Berechnung des Korrekturfaktors nach Macintosh und Cuzick sowie Duffy und Baker (Machbarkeitsstudie II) 140
8.4.2 Arbeiten zum Korrekturfaktor in Hauptstudie I und Ausblick auf Hauptstudie II 145
8.4.3 Schätzung der Komponenten des Korrekturfaktormodells 147
8.4.3.1 Neue Abschätzungen säkularer Trends der Brustkrebs-Mortalität 147
8.4.3.2 Revision und Anpassung des bisherigen Verfahrens zur KF-Berechnung 155
8.4.4 Alternativer Ansatz zur Korrektur 159
8.5 Empirische Bestimmung der k- und l-Werte 167
8.6 Entwicklung einer Fall-Kontroll-Studie 175
8.7 Modellübergreifender Ansatz 176
8.7.1 Technisches Konzept zur Umsetzung einer modellübergreifenden Datenzusammenführenden Stelle 177
8.7.1.1 Konzeptionelle Arbeiten 177
8.7.1.2 Verknüpfung der Daten innerhalb der mDZS 179
8.7.2 Auswertungskonzept auf Basis des modellübergreifenden Ansatzes 182
8.8 Ergebnisse der Begleitenden Studien 192
8.8.1 Inzidenzraten für fortgeschrittene Tumorstadien 192
8.9 Ausblick auf die Hauptstudie II 201
9. Modell klinische Krebsregisterdaten: ADT 203
9.1 Hintergrund 203
9.2 Ergebnisse 204

9.2.1 Herausforderungen der Vorgehensweise 205
9.2.2 Prüfung aktueller datenschutzrechtlicher Bestimmungen 206
9.2.3 Entwicklung eines neuen Forschungsvorgehens 208
9.2.3.1 Fachkonzept 208
9.2.3.2 Abstimmung mit allen Beteiligten und ausstehendes Datenschutzvotum (Sachsen-Anhalt) 220
9.2.3.3 Umsetzung eines Testdatenflusses 220
9.3 Konzept für ein deterministisches Abgleichverfahren zwischen GKV- und KKR-Daten 221
9.4 Ausblick auf die Hauptstudie II 224
Anhang: Literatur- und Referenzliste XXIII
Literaturliste XXIII
Referenzliste XLIV
Anlagen XLIX

Generalunternehmer

Westfälische Wilhelms-Universität Münster:

Bettina Braun, MPH

Laura Buschmann, MSc

Univ.-Prof. em. Dr. Hans-Werner Hense

Dr. Veronika Jäger, MRes, MSc

Univ.-Prof. Dr. André Karch, MSc

Nicole Kubiak

Priv.-Doz. Dr. Heike Minnerup, MSc

Unterauftragnehmer

Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH:

Sebastian Bartholomäus, Dipl.-Inform.

Martin Drees, MSc

Sven Eppe, BSc

Manuel Jerosch, BSc

Dr. Laura Khil

Dr. Andres Schützendübel

Univ.-Prof. Dr. Andreas Stang, MPH

Dipl. Stat. Ina Wellmann

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen:

Malte Braitmeier, MSc

Univ.-Prof. Dr. Vanessa Didelez

Univ.-Prof. Dr. Ulrike Haug

Miriam Heinig, MSc

Dr. Bianca Kollhorst

Dr. Ingo Langner

Univ.-Prof. Dr. Hajo Zeeb

SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen:

Dr. Jonas Czwikla, MA

Franziska Heinze, MSc

Dr. Klaus Giersiepen

Univ.-Prof. Dr. Heinz Rothgang

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin:

Kees Kleihues-van Tol

Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

Richard Wurlitzer

Glossar

Abkürzung	Erklärung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AES	Advanced Encryption Standard (kryptographisches Verfahren)
AOLG	Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AV-Vertrag	Auftragsverarbeitungsvertrag
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
BrKrFrühErkV	Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung
BKR	Bayerisches Krebsregister
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit, vormals:
BMUB	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
BVA	Bundesversicherungsamt

Abkürzung	Erklärung
DH	Datenhalter
DMP	Data Management Plan
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDAT	Epidemiologische Daten
EKN	Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen
EKR	Epidemiologisches Krebsregister
EPQC	European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening
ES	Evaluierende Stelle
FOBT	Test auf okkultes Blut im Stuhl (fecal occult blood test)
GePaRD	Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database)
GKR	Gemeinsames Krebsregister
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GU	Generalunternehmer
hdPS	High-dimensional propensity score
HMAC	Hash-based Message Authentication Code (kryptographisches Verfahren)
HS	Hauptstudie

Abkürzung	Erklärung
HSB	Healthy Screenee Bias
HRR	Hazard Rate Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDAT	Identifizierende Daten
IfES	Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
IGMR	Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
ITT	Intention-to-Treat
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFE-RL	Krebsfrüherkennungs-Richtlinie
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkassen
KKR	Klinische Krebsregister
KKSB	Kompetenzzentrum für Klinische Studien Bremen
kMDS	Kassenbasierter Minimaldatensatz
KoopG	Kooperationsgemeinschaft Mammographie

Abkürzung	Erklärung
KRG	Krebsregistergesetz
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KV-IT	KV-IT GmbH IT-Gesellschaft für integrierte Services im Gesundheitswesen
KVNO	Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
LbfD	Landesbeauftragter für Datenschutz
LKR NRW	Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH
LKRG	Landeskrebsregistergesetz
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
MRR	Mortality rate ratio
MSE	Mammographie-Screening-Einheit
MSP	Mammographie-Screening-Programm
MGEPA	Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter
MZN	Meldungszuordnungsnummer
NAS	Network Attached Storage

Abkürzung	Erklärung
NRW	Nordrhein-Westfalen
N-TN	Nicht-Teilnehmerinnen
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PID	Personen-Identifikatoren, Personen-ID
PKG	Personenkryptogramme
PS	Propensity Score
PSD	Pseudonymisierungsdienst
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RöV	Röntgenverordnung
RB	Regierungsbezirk
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus 2
SOCIUM	SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SOP	Standard Operating Procedure
StG	Steuerungsgremium
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz

Abkürzung	Erklärung
TN	Teilnehmerinnen
TNM	Internationale Klassifikation bösartiger Tumoren
TU	Todesursache
UA	Unterauftragnehmer
WB	Wissenschaftlicher Beirat
W-DWH	Wissenschafts-Datawarehouse der BARMER
WWU Münster	Westfälische Wilhelms-Universität Münster
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZTG	ZTG Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die drei Auswertungsmodelle (mit Datenquellen nach UA)..... 6

Abbildung 2: Informationen nach DH im Modell der GKV-Daten..... 8

Abbildung 3: Informationen nach DH im Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten 9

Abbildung 4: Beziehung zwischen den Projektbeteiligten 18

Abbildung 5: Veränderte Datenflüsse infolge der Anpassungen am PSD NRW nach Inkrafttreten des LKRG NRW am 01.04.2016.....32

Abbildung 6: Übersicht über den Gesamtdatenfluss 33

Abbildung 7: Verlaufsdiagramm Record Linkage 40

Abbildung 8: Vereinfachte Betriebsarchitektur des PSD 49

Abbildung 9: Vereinfachte Prozessdarstellung der rDZS und kDZS.....52

Abbildung 10: Vereinfachte Kommunikationsstruktur und Systemaufbau der ES.....56

Abbildung 11: Datenfluss für anonymisierte Auswertungen in den Modellen der epidemiologischen Krebsregisterdaten (links) und GKV-Daten (rechts).....75

Abbildung 12: Datenflüsse im Modell GKV 78

Abbildung 13: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienkohorte des Emulated Target Trials. 123

Abbildung 14: Beobachtete Brustkrebs-assoziierte Mortalitätsraten stratifiziert nach Alter, NRW 1997-2017.....148

Abbildung 15: Modellierung der Mortalitätsraten der 40-49-Jährigen und 75-79-Jährigen mittels Poissonregression basierend auf Daten von 1997-2017 149

Abbildung 16: Prädiktion der Mortalitätsraten der 50-59-Jährigen (links) sowie der 60-69-Jährigen (rechts) ab 2005 basierend auf den Poissonregressionen der Altersgruppen 40-49 (gepunktet) sowie 75-79 (gestrichelt) im Zeitraum 1997-2017 150

Abbildung 17: Vorhergesagte Mortalitätsraten für die Altersgruppen 50-59 Jahre und 60-69 Jahre für die Jahre 2005- 2017 basierend auf den Schätzern der linearen Regressionsmodelle (Tabelle 17). 152

Abbildung 18: Beobachtete und vorhergesagte Mortalitätsraten für die Altersgruppe 50-59 Jahre (obere Darstellung) und 60-74 Jahre (untere Darstellung) für die Jahre 1997-2017 basierend auf den Schätzern der Poisson- und linearen Regressionsmodelle.....154
Abbildung 19: Abgrenzung des Screening-Effekts von potenziellen Verzerrungen (obere Darstellung) und Gesamtinzidenz von Brustkrebs vor und nach MSP (Hypothese) (untere Darstellung).....161
Abbildung 20: Stadienspezifische Letalität, stratifiziert nach Teilnehmerstatus (obere Darstellung) und Diagnoseanlass bei den der Teilnehmerinnen (untere Darstellung) auf Basis der Daten des LKR NRW.....165
Abbildung 21: Vereinfachte Prozessdarstellung der mDZS.....180
Abbildung 22: Schematische Darstellung der Zusammensetzung der im modellübergreifenden Ansatz verfügbaren Studienpopulation.....191
Abbildung 23: Studienpopulation in Abhängigkeit von der Screening-Untersuchung. 195
Abbildung 24: Gesamtdatenfluss für die Zusammenführung der KKR- und MSE-Daten...218
Abbildung 25: Möglicher Datenfluss zur Verknüpfung von GKV- und KKR-Daten.....223

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmalstabelle IDAT inklusive Konvertierung durch SecuNym-RT.....34

Tabelle 2: Verschlüsselungsstufen im Meldetool SecuNym-RT 36

Tabelle 3: Beispiel - Aggregationsstufen anhand von Datumsangaben 45

Tabelle 4: Datenbestand in der rDZS.....61

Tabelle 5: Übersicht über die Audittermine 72

Tabelle 6: Informationen im kassenbasierten Minimaldatensatz 76

Tabelle 7: Verfügbare Datenjahre je Kasse am Ende der HS I (UA BIPS und SOCIUM) 92

Tabelle 8: Abdeckungsgrad (in %) der deutschen weiblichen Bevölkerung im Alter von 50-69 Jahren im Stichjahr 2012 durch GKV-Daten der UA BIPS und SOCIUM je Bundesland.....93

Tabelle 9: Übersicht über die im BIPS verfügbare Datenbasis („Basiskohorte“) bestehend aus am Mammographie-Screening teilnahmeberechtigten Frauen im Alter von 50-69 Jahren bei Kohorteneintritt 97

Tabelle 10: Übersicht über die im SOCIUM verfügbare Datenbasis („Basiskohorte“) bestehend aus am Mammographie-Screening teilnahmeberechtigten Frauen im Alter von 50-69 Jahren bei Kohorteneintritt.....98

Tabelle 11: Inanspruchnahme präventiver Früherkennung bei TN und N-TN am MSP 125

Tabelle 12: Merkmalsdatensatz der in der rDZS vorhanden Informationen.....133

Tabelle 13: Anzahl der Meldungen mit medizinischen Informationen innerhalb der rDZS-Datenbank.....138

Tabelle 14: In der Referenzkohorte ermittelte Schätzung für P_C.....142

Tabelle 15: Kohorte der MSP-TN im RB Münster 143

Tabelle 16: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei MSP-TN.....143

Tabelle 17: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei N-TN des MSP (vorläufige Schätzung) 144

Tabelle 18: Post-hoc MRR, Korrekturfaktor und causal MRR 144

Tabelle 19: Parameter der linearen Regressionsmodelle.....151

Tabelle 20: Überblick über die Kohorte der für die Berechnung des Korrekturfaktors in MACH II berücksichtigten MSP-TN.....156

Tabelle 21: Post-hoc MRR, Korrekturfaktor und causal MRR (modifiziert) 159

Tabelle 22: Effekt des Teilnahmestatus auf die Letalität nach inzidenter Brustkrebsdiagnose basierend auf n= 71.256 Frauen im Alter 50-69, Modell adjustiert für Diagnosealter, Tumorstadium und Diagnosejahr 166

Tabelle 23: Effekt des Detektionsmodus auf die Letalität nach inzidenter Brustkrebsdiagnose basierend auf n= 71.256 Frauen im Alter 50-69, Modell adjustiert für Diagnosealter, Tumorstadium und Diagnosejahr 166

Tabelle 24: Unterdrückungsraten bei alleiniger Nutzung des Geburtsdatums als Quasi-Identifikator 170

Tabelle 25: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum und GKZ als Quasi-Identifikator 170

Tabelle 26: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum und Sterbedatum (in Klammern Unterdrückungsrate bei den verstorbenen Personen) 172

Tabelle 27: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum, Sterbedatum und GKZ (in Klammern Unterdrückungsrate bei den verstorbenen Personen) 173

Tabelle 28: Vorgeschlagener Merkmalsdatensatz der in einer möglichen mDZS vorhandenen Informationen 184

Tabelle 29: Brustkrebsinzidenz, Anzahl und Tumorstadium von im Screening entdecktem Brustkrebs bei regelmäßigen TN der ersten drei Screeninguntersuchungen des MSP in NRW, 2005-2013, nach Imputation fehlender Angaben zu Tumorgröße und Nodalstatus. .197

Tabelle 30: Anzahl und Intervallkarzinom-Inzidenzen (In-situ plus invasiver Brustkrebs) nach Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung des MSP in NRW, 2005-2013 197

Tabelle 31: Anzahl und Inzidenz von Brustkrebs im fortgeschrittenem Stadium (UICC II+) im Zeitraum nach der Erstuntersuchung und nach der ersten Folgeuntersuchung, verglichen mit der Hintergrundinzidenz. Regelmäßige TN des MSP in NRW, 2005-2013 199

Tabelle 32: Datenverfügbarkeit KKR und Möglichkeit eines Datenabgleichs nach Bundesland 207

Tabelle 33: Zusammenfassung der benötigten Datensätze – MSE 210

Tabelle 34: Zusammenfassung der benötigten Datensätze – KKR 211

Tabelle 35: Generierung Personen-Identifikator am Beispiel fiktiver Patientenstammdaten 213

Tabelle 36: Mittels SHA-2 Algorithmus verschlüsselte Personen-Identifikatoren der Tabelle 33 214

Tabelle 37: Darstellung von Personen-Identifikatoren, welche auf den von den einsendenden Einrichtungen gelieferten Listen basieren 215

Tabelle 38: Liste der übereinstimmenden Personen-Identifikatoren 217

Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptstudie I

Ziel der Hauptstudie (HS) I zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP) war es, die in den Machbarkeitsstudien theoretisch entwickelten technischen und organisatorischen Abläufe in einen Routinebetrieb zu überführen, die hierfür notwendigen Datenquellen zu sichern und für die Auswertung in einer möglichen HS II vorzubereiten sowie Auswertungskonzepte für die jeweiligen Ansätze zu entwickeln. Die drei im Sinne der konvergierenden Evidenzen zur Evaluation vorgesehenen Ansätze unterscheiden sich dabei in ihrer Datengrundlage und damit auch in ihren Stärken und Limitationen. Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der HS I in Bezug auf diese drei Ansätze dargestellt und zusammengefasst.

Kassenbasierter Ansatz

Im kassenbasierten Ansatz soll der primäre Endpunkt der Brustkrebs-assoziierten Mortalität mithilfe der Abrechnungsdaten von sechs zum Teil überregional agierenden Kassen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) von den beiden Unterauftragnehmern (UA) „Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH“ (BIPS) und „SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen“ (SOCIUM) evaluiert werden. Im Verlauf der HS I wurden weitere dafür erforderliche Genehmigungen eingeholt und Vereinbarungen mit den Kassen getroffen, die die Nutzung auch vor dem Hintergrund der im Verlauf der HS I erfolgten Gesetzesänderungen ermöglichen sowie eine Anreicherung der Kassendaten mit amtlichen Todesursachen (TU) über direkte Abgleiche mit Krebsregistern erlauben. Weiterhin wurde der Genehmigungsprozess für eine Übermittlung von Informationen aus den Kassendaten an die kassenbasierte Datenzusammenführende Stelle (kDZS) und eine Nutzung dieser Daten über die Evaluierende Stelle (ES) fortgeführt, wobei zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch ein Vorab-Votum der maßgeblichen Behörde erwartet wird.

Darüber hinaus wurde der Datenumfang erweitert, sodass aktuell die Datenjahre 2004 bis 2017 für die AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, hkk und TK sowie die Datenjahre 2005 bis 2017 für die AOK Niedersachsen und 2006 bis 2018 für die BARMER verfügbar sind. Basierend auf diesen Datenbestand konnten in der HS I erste deskriptive Auswertungen durchgeführt werden. Mit allen Kassen wird im deutschlandweiten Mittel ein Abdeckungsgrad der weiblichen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren von 39 % erreicht. Die in eine potenzielle Studienkohorte eingeschlossenen Frauen lassen sich im Median zehn Jahre nachverfolgen. Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass über 60 % dieser Frauen in dieser Zeit mindestens einmal am MSP teilgenommen haben.

Mit dem Generalunternehmer (GU) und dem UA Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen (LKR NRW) erfolgten weitere Abstimmungen hinsichtlich der erforderlichen Datenflüsse, der technischen Umsetzung sowie der zu übermittelnden Daten in die kDZS. Diese Spezifizierungen fanden Eingang in das revidierte Datenschutzkonzept der HS vom 31.01.2019 sowie in die Unterlagen für eine diesbezügliche Genehmigung durch die zuständigen Behörden. Die technische Umsetzung der Datenflüsse zur kDZS mithilfe des Meldetools SecuNym-RT konnte erfolgreich mit simulierten Testdaten vom UA SOCIUM in Zusammenarbeit mit dem UA LKR NRW getestet werden.

Die Umsetzungen der für die HS I geplanten Abgleiche zur Anreicherung mit amtlichen TU haben sich aufgrund verschiedener Gründe zeitlich stark verzögert, die nicht durch die UA des Modells GKV zu verantworten waren. Infolgedessen konnten in dieser Studienphase neben den schon in den Machbarkeitsstudien erfolgten Abgleichen nur die direkten Abgleiche für die Daten der BARMER und des UA LKR NRW abgeschlossen werden. Für die anderen Kassen und epidemiologischen Krebsregister (EKR) wurde die Umsetzung der Abgleiche angestoßen und wird nach dem Laufzeitende der HS I am 31.03.2021 abgeschlossen werden.

Eine indirekte TU-Anreicherung soll mithilfe eines adaptierten Gagnon-Algorithmus erfolgen. Dieser wurde in seiner jetzigen Form auf Basis der mithilfe der direkten Abgleiche in den

Machbarkeitsstudien angereicherten Daten der gesetzlichen Krankenkassen validiert[1]. So weist der TU-Algorithmus mit einer Spezifität von 97,4 %, einer Sensitivität von 92,5 %, einem Negativen Prädiktiven Wert von 98,9 % und einem Positiven Prädiktiven Wert von 83,7 % gute Werte auf, wenngleich weitere Optimierungen erstrebenswert wären. Hierfür wurde das Potenzial verschiedener methodischer Herangehensweisen in der HS I systematisch eruiert und Verbesserungsansätze identifiziert.

Hinsichtlich der Methodik für die Evaluationsanalysen wurde speziell die Bearbeitung des Studiendesigns mit dynamischer Kohorte verstärkt weiterentwickelt. Hierzu wird ein Ansatz mit Emulated Target Trials verfolgt. Dieser Ansatz erlaubt zum einen eine adäquate Berücksichtigung der bei Beobachtungsstudien gegenüber randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) möglichen Verzerrungseffekte (auch hinsichtlich zeitabhängiger Faktoren), zum anderen kann so eine effiziente Nutzung der vorhandenen Daten für die Analysen erreicht werden. Für diese Vorgehensweise und die Analysen ist ein mit den anderen UA und dem GU abgestimmtes und an die bei den UA BIPS und SOCIUM zugänglichen Daten angepasstes Studienprotokoll erstellt worden, das in einer von Expert*innen begutachteten Fachzeitschrift veröffentlicht werden soll und sich aktuell im Begutachtungsverfahren befindet). Die im Studienprotokoll spezifizierten Analysen bilden im Rahmen der Strategie der konvergierenden Evidenzen einen zentralen Teil des Durchführungs- und Analysekonzepts der HS ab.

Im Hinblick auf die HS II müssen die Genehmigungen zur Nutzung der Kassendaten erweitert werden: Dies betrifft zum einen die an die Projektlaufzeit anzupassende aktive Nutzung der Daten sowie (für einzelne Kassen) die Anreicherung mit amtlichen TU. Für einige Kassen ist der nutzbare Datenbestand noch um das Datenjahr 2018 zu erweitern. Weiterhin sind noch ausstehende Abgleiche zur TU-Anreicherung für den finalen Datenbestand durchzuführen. Nach Eingang eines Vorab-Votums zur Übermittlung von Informationen aus Kassendaten an die kDZS können die entsprechenden Genehmigungsprozesse eingeleitet und die technischen Vorbereitungen (u.a. Implementierung von SecuNym-RT bei den Kassen) initiiert werden.

[1] Die Ergebnisse sind in der von Fachleuten begutachteten Open-Access-Fachzeitschrift „BMJ Open“ veröffentlicht worden.

Zeitlich parallel müssen die Arbeiten zur Vorbereitung der Daten und die Modellierung der Propensity Scores (PS) für die kDZS erfolgen, um so innerhalb der HS II eine Übermittlung des sogenannten kassenbasierten Minimaldatensatzes an die kDZS zu ermöglichen. Unabhängig davon erfolgen die Arbeiten zur Umsetzung der im Studienprotokoll spezifizierten Evaluationsanalysen. Die umfangreichen Datenbearbeitungen und die entsprechenden Programmierungen zur Erstellung der Analysedateien sowie die Modellierungen und Analysen werden in Statistischen Analyseplänen (SAP) spezifiziert. Diese dienen zum einen dem einheitlichen Vorgehen bei den UA BIPS und SOCIUM und zum anderen der Qualitätssicherung.

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Im bevölkerungsbasierten Ansatz soll der Effekt des MSP auf die Brustkrebs-assoziierte Sterblichkeit anhand der Modellregion NRW evaluiert werden. Für die Modellregion konnten in der HS I auf Basis eines umfassenden Datenschutzkonzeptes populationsbasierte Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen, des LKR NRW sowie der Mammographie-Screening-Einheiten zusammengeführt werden, wodurch die Studienbevölkerung im Gegensatz zum kassenbasierten Ansatz einen definierten Bevölkerungsbezug hat. In der HS I wurden dabei die in den Machbarkeitsstudien angedachten Softwarekomponenten als Teile des Softwarepaketes SecuNym entwickelt und in den produktiven Prozess überführt. Dies beinhaltet Einzelkomponenten zur sicheren Übermittlung der Daten der Datenhalter (DH), deren Pseudonymisierung und Überführung in die Datenzusammenführende Stelle (DZS), in der das Record Linkage, die Erzeugung von Best-Of-Datensätzen und die anschließende Anonymisierung der Datensätze sowie deren Abruf durch die in der beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) angesiedelten ES erfolgt. In der ES werden die abgerufenen anonymisierten Daten entpackt und entschlüsselt. Es konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Datenflusskonzept im produktiven Betrieb valide Daten erzeugen kann und dass die zur Gewährleistung der Anonymität der Daten notwendige k-Anonymitätsschwelle bei

akzeptabler Vergröberung der Merkmalsausprägungen zu niedrigen Unterdrückungsraten führt. Da im bevölkerungsbasierten Ansatz in keiner der Datenquellen individuelle Informationen vorhanden sind, welche eine Korrektur der strukturellen Unterschiede der am MSP teilnehmenden und nicht-teilnehmenden Frauen ermöglichen würde, wurden in den Machbarkeitsstudien und in der HS I alternative Ansätze zur Gewinnung unverzerrter Effektschätzer entwickelt und angepasst. Das in den Machbarkeitsstudien entwickelte Konzept der Korrekturfaktoren-basierten Analyse wurde in der HS I methodisch weiterentwickelt, indem Annahmen des Ansatzes anhand einer neuen Datenbasis re-evaluiert wurden und alternative Wege zur Schätzung der in diesem Ansatz notwendigen Größen abgeleitet wurden. Dabei zeigte sich, dass sich abhängig von den jeweils getroffenen Annahmen relevante Unterschiede in den abzuleitenden Korrekturfaktoren ergaben, so dass bei einem korrekturfaktorbasierten Ansatz umfangreiche Sensitivitätsanalysen nötig sind. Die Forschungsnehmer beurteilen diesen Ansatz deshalb verglichen mit dem Ansatz des Emulated Target Trials im kassenbasierten Modell als weniger gut geeignet, unverzerrte Effektschätzer für die primäre Fragestellung der Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen MSP zu liefern. Sollte dieser Ansatz in HS II weiterverfolgt werden, ist mit weiten Unsicherheitsintervallen zu rechnen, welche klar kommuniziert werden müssen. Die Evaluation des deutschen MSP sollte daher nicht primär auf diesem Auswertungsansatz basieren. In der HS I wurde zudem als alternativer Ansatz ein Konzept für eine modellübergreifende Datenzusammenführenden Stelle (mDZS) entwickelt, welche in einer möglichen HS II technisch und inhaltlich umgesetzt werden könnte. Das Konzept sieht ein Record Linkage der Minimaldatensätze des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes vor, um eine Anreicherung des bevölkerungsbasierten Datensatzes mit individuellen Informationen zu verzerrenden Faktoren zu ermöglichen. Diese würden über sogenannte PS aus den hochdimensionalen Kassendaten abgeleitet werden, wobei aufgrund der Kriterien des Datenschutzkonzeptes nur eine geringere inhaltliche und zeitliche Auflösung übermittelt werden kann und folglich mit Einschränkungen gegenüber dem kassenbasierten Ansatz zu rechnen ist. Das zu nutzende Studiendesign orientiert sich dabei am für den kassenbasierten

Ansatz entwickelten Emulated Target Trial-Design, wobei aufgrund der geringeren Auflösung zusätzlich ein klassisches Kohortenstudiendesign geplant wird, in dem die übermittelten PS nur für eine Korrektur bei Baseline verwendet werden.

Für eine mögliche HS II scheint der Ansatz der modellübergreifenden Auswertung am besten geeignet, die Stärken beider Ansätze zusammenzubringen und gleichzeitig die jeweiligen Limitationen zu minimieren. Zudem erlaubt dieser Ansatz durch den direkten Vergleich der in beiden Ansätzen genutzten Informationen zu evaluieren, inwiefern die jeweiligen Limitationen der Datenquellen potenziell zu einer Einschränkung der internen oder externen Validität im jeweiligen Ansatz geführt haben könnten. Allerdings setzen modellübergreifende Auswertungen eine mDZS voraus, für welche in der HS II in kurzer Zeit die entsprechende Softwareentwicklung umgesetzt werden müsste. Zudem liegen aktuell noch keine Genehmigungen für die Nutzung der Daten des kassenbasierten Ansatzes in einer möglichen mDZS vor, so dass dieser Ansatz zwar wissenschaftlich attraktiv ist und mit höherer Validität verbunden wäre, aber gleichzeitig ein relevantes Durchführungsrisiko mit sich bringen würde.

Ansatz der klinischen Krebsregister

Der mögliche Effekt des deutschen MSP auf die Brustkrebs-assoziierte Sterblichkeit kann durch die Vorverlagerung der Diagnose und die damit bessere Behandelbarkeit des Tumors vermittelt werden, aber auch durch Unterschiede in der Therapieadhärenz und Therapiequalität, die durch die qualitätsgesicherte Weiterbetreuung der im MSP diagnostizierten Frauen entstehen könnten. Um Aussagen zu den Auswirkungen der Screeningteilnahme auf die Therapieadhärenz und die weitere Versorgung von Teilnehmerinnen (TN) und Nicht-Teilnehmerinnen (N-TN) des MSP abzuleiten, hat der UA Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) gemeinsam mit dem GU im Ansatz der klinischen Krebsregister (KKR) in der HS I anhand eines neu entwickelten Forschungskonzepts geprüft, inwiefern Daten der KKR bei der Differenzierung dieser beiden Effekte helfen können. So sollten in einer Pilotstudie die Daten eines KKR, welches

Informationen zum Rezeptorstatus, zu chirurgischen, radiologischen und medikamentösen Therapien sowie zum klinischen Verlauf bereitstellen kann, mit den Daten der dortigen Mammographie-Screening-Einheiten (MSE) angereichert und retrospektiv für den Zeitraum nach Einführung des MSP analysiert werden.

Grundsätzlich ist dieser Datenabgleich zwischen den MSE und einem KKR nach den Anforderungen der neuen Richtlinie zur Durchführung organisierter Krebsfrüherkennungsuntersuchungen (oKFE-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in jedem Bundesland möglich, allerdings entsprechend des aktuellen Geltungsbereiches der oKFE-RL nur regelhaft für das organisierte Darmkrebs- und Gebärmutterhalskrebsscreening. Da die länderspezifischen Bestimmungen von Bedeutung und bindend sind, wurden in der HS I zunächst die jeweiligen Gesetzestexte untersucht und durch Gespräche des UA ADT mit mehreren Länderministerien ergänzt, bevor daraufhin in Zusammenarbeit mit dem GU ein Fachkonzept entwickelt wurde, das neben Hintergrundinformationen insbesondere den Datenfluss sowie die Datensicherheit umfasst. Ergänzend zu diesem Ansatz konnte der UA ADT auch ein Konzept für die Verknüpfung von GKV- und KKR-Daten mittels eines deterministischen Abgleichverfahrens zur Anreicherung der TU entwickeln.

Für die Pilotierung wurde initial aus den wenigen Bundesländern mit dauerhafter systematischer Datenerhebung innerhalb eines KKR nach Einführung des MSP das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern ausgewählt und das Vorgehen mit dem dortigen Leiter der Zentralstelle geplant. Nach einer ersten negativen Beurteilung durch den dortigen Landesbeauftragten für Datenschutz, der datenschutzrechtliche Bedenken in Bezug auf die Übermittlung personenidentifizierender Daten an eine Vertrauensstelle zwecks Datenlinkages äußerte, wurde eine alternative Modellregion rekrutiert. Da das seit dem 01.01.2018 in Sachsen-Anhalt geltende Krebsregistergesetz (KRG) einen Abgleich der KKR-Daten mit den Informationen der MSE ermöglicht (§ 2 Abs. 4, § 3 Abs. 1, § 5 Abs. 6, § 13 Abs. 1-3) und die Gespräche mit dem Geschäftsführer des KKR Sachsen-Anhalts vielversprechend verliefen,

wurde eine Pilotierung in diesem Bundesland angestrebt. Im Falle einer positiven Beurteilung des Vorhabens, einer erfolgreichen Umsetzung sowie der Bestätigung einer angemessenen Datenqualität sollte das Projektvorhaben auch in weiteren Bundesländern umgesetzt werden. Trotz intensiver Bemühungen des UA ADT und Unterstützung des GU konnten im weiteren Verlauf der HS I die erforderlichen Genehmigungen jedoch noch nicht eingeholt werden, so dass die Pilotstudie nicht vollumfänglich umgesetzt werden konnte. Ein durchgeführter Testdatenfluss konnte allerdings zeigen, dass das entwickelte Forschungskonzept prinzipiell erfolgreich in die Praxis überführt werden könnte, für die Datenverknüpfung der KKR- und MSE-Informationen geeignet wäre und somit die Möglichkeit böte, potenzielle Unterschiede in der Therapieadhärenz und der Versorgung zwischen TN und N-TN des MSP zu identifizieren. Da sich jedoch keine zeitnahe Erteilung der erforderlichen Genehmigungen abzeichnet, könnte aufgrund der zeitlichen Begrenzung der anvisierten HS II eine Weiterverfolgung dieses Ansatzes nur mit beträchtlichem Durchführungsrisiko erfolgen. Sofern das Modellvorhaben in Zukunft umgesetzt werden sollte, müsste die weiterhin ausstehende Überprüfung und Bewertung der Datenqualität für die zu beantwortende Forschungsfrage prioritär umgesetzt werden.

Fazit und Ausblick auf eine mögliche Hauptstudie II

Im Rahmen der HS I konnten wie geplant die in den Machbarkeitsstudien konzeptuell entwickelten Datenflüsse in den praktischen Betrieb überführt, die zugrundeliegenden Softwarelösungen entwickelt und die hierfür notwendigen Datenquellen gesichert werden. Trotz unvorhersehbarer zusätzlicher Herausforderungen war es nichtsdestotrotz möglich, für den bevölkerungsbasierten Ansatz einen ersten Auswertungsdatensatz in der ES zur Verfügung zu stellen und für den kassenbasierten Ansatz einen Probelauf für den späteren Datenfluss durchzuführen. Unter Nutzung innovativer methodischer Ansätze konnten die Auswertungsstrategien des kassen- und des bevölkerungsbasierten Ansatzes entscheidend weiterentwickelt werden. Dabei wurde als erfolgversprechendster Zugang die Umsetzung

eines Emulated Target Trials im kassenbasierten Ansatz identifiziert, für welches während der HS I ein umfassendes Studienprotokoll entwickelt wurde. Im Sinne des Konzepts der konvergierenden Evidenzen können Auswertungen im bevölkerungsbasierten Ansatz den kassenbasierten Ansatz sinnvoll ergänzen. Hierzu ist besonders eine Auswertung auf Basis des angedachten modellübergreifenden Datensatzes geeignet, weil sie die Vorteile beider Ansätze verbindet und gleichzeitig eine Abschätzung des Effekts der Folgen der Limitationen der jeweiligen Ansätze zulässt. Allerdings müssen die hierfür notwendigen Softwarelösungen und Genehmigungsprozesse vollständig in der HS II umgesetzt werden, so dass ein relevantes Durchführungsrisiko vorliegt. Die Weiterentwicklung des in den Machbarkeitsstudien angestoßenen Auswertungskonzepts auf Korrekturfaktor-Basis zeigte, dass unterschiedliche Herangehensweisen zur Korrektur des beobachteten Mortalitätsunterschieds zwischen TN und N-TN des MSP mit einer großen Heterogenität der resultierenden Korrekturfaktoren und kausalen Effektschätzer einhergehen. Eine Implementierung dieses Auswertungskonzepts in der HS II kann nur unter Berücksichtigung der vorhandenen Unsicherheit in den entstehenden Effektschätzern geschehen. Im Ansatz der klinischen Krebsregister wurden in der HS I in Einklang mit den bestehenden Landesgesetzen und Datenschutzanforderungen Durchführungskonzepte und Datenflusskonzepte entwickelt, die den Vergleich der Therapiequalität und -adhärenz zwischen TN und N-TN des MSP erlauben. Aufgrund der geringen Anzahl an klinischen Krebsregistern, die im Evaluationszeitraum ab 2009 eine systematisch gesammelte Datenbasis zur Verfügung stellen konnten, gestaltete sich die Pilotierung der Konzepte auf Basis von Echtdaten als schwierig. Da trotz weit fortgeschrittener Gespräche in zwei Bundesländern bis Ende der HS I keine Genehmigung für einen Echtdatenfluss vorlag, könnte eine Umsetzung dieses inhaltlich wichtigen Ansatzes in der HS II nur mit einem großen Durchführungsrisiko erfolgen.

1. Einleitung und Hintergrund

Im Jahr 2002 erfolgte auf Grundlage der European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis (EPQC) ein einstimmiger Beschluss des Deutschen Bundestages zur Einführung eines qualitätsgesicherten und bevölkerungsbezogenen MSP, das primär eine nachhaltige Reduzierung der Brustkrebs-assoziierten Mortalität zum Ziel hat. Nachdem am 01. Januar 2004 die um das MSP erweiterte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) des G-BA in Kraft getreten ist und daran anknüpfend die erforderlichen Verträge zur Versorgung geschlossen wurden, erfolgte von 2005 bis 2008 ein sukzessiver Aufbau des MSP, so dass seit 2009 flächendeckend inzwischen 95 MSE in Deutschland implementiert sind. Die zunächst zeitlich befristete Genehmigung gemäß § 25 Abs. 1 Röntgenverordnung (RöV) beruhte dabei auf den Ergebnissen großer RCTs zum Mammographie-Screening außerhalb Deutschlands (v.a. Schweden, USA, Kanada und Schottland). Inzwischen ist nach neuem Strahlenschutzrecht gemäß § 84 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) eine Röntgenuntersuchung zur Früherkennung von nicht übertragbaren Krankheiten, wie sie zum Beispiel im Rahmen des MSP durchgeführt wird, nur zulässig, wenn eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) dies vorsieht. Seit dem 31.12.2018 ist deshalb die Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung (BrKrFrühErkV) vom 17.12.2018 (Bundesgesetzblatt, 2018) die gültige Gesetzesgrundlage zur Durchführung des MSP. Die dazugehörige wissenschaftliche Bewertung stützt sich weiterhin auf die bereits genannten und inzwischen schon 20 Jahre und länger zurückliegenden internationalen RCTs, die durch einzelne Follow-ups und durch mehrere Metaanalysen der RCTs ergänzt wurden (BMU, 2018).

Da die Nutzenbewertung des deutschen MSP nur auf Grundlage dieser internationalen Studienergebnisse vorgenommen werden konnte, welche jedoch die aktuellen Verhältnisse in Deutschland nur begrenzt widerspiegeln, wurde vom BfS am 23.05.2011 ein Ressortforschungsprojekt zur Evaluation der Brustkrebsmortalität ausgeschrieben, welches über einen ursprünglich geplanten Zeitraum von zehn Jahren vom damaligen

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB; jetzt BMU), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und den Trägern der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG[2]) finanziert werden sollte. Aufgrund der flächendeckenden nicht-randomisierten Einführung des MSP war eine Evaluation im Rahmen einer randomisierten bzw. cluster-randomisierten kontrollierten Studie als Goldstandard der Evidenzgewinnung in Echtzeit nicht möglich. Stattdessen sollte eine Strategie der konvergierenden Evidenzen eingesetzt werden, bei der der Einfluss des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität mittels mehrerer, sich gegenseitig ergänzender und miteinander verzahnter epidemiologischer Beobachtungsstudien eingeschätzt wird. Mithilfe der Ergebnisse dieser Mortalitätsevaluation soll die wissenschaftliche Nutzen-Risiko-Beurteilung zur Genehmigung dieser Früherkennungsuntersuchung nach Studienabschluss erneut überprüft werden (BMU, 2018).

1.1 Ergebnisse der MACH I und II

Aufgrund der komplexen Organisations- und Datenstrukturen des MSP und des deutschen Melde- und Gesundheitswesens sowie der Anforderungen des Datenschutzes wurden der Hauptstudie I zunächst zwei Machbarkeitsstudien im Zeitraum von Juli 2012 bis September 2016 vorgeschaltet. Bereits im Jahre 2010 wurde die Konzeption des entsprechenden Ressortforschungsvorhabens initiiert. Daran angeschlossen haben sich zwei Machbarkeitsstudien, die durch die komplexen Organisations- und Datenstrukturen des MSP und des deutschen Melde- und Gesundheitswesens sowie die Auflagen des Datenschutzes erforderlich waren. Im Folgenden werden kurz die zentralen Elemente, Zielsetzungen und Ergebnisse der beiden Machbarkeitsstudien zusammengefasst. Ausführliche Hintergrundinformationen, u.a. zu den Auswertungsmodellen, den aufgetretenen und zu berücksichtigenden Problemen sowie den daraus abgeleiteten Lösungsstrategien, können

[2] Träger der KoopG sind der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)

dem frei zugänglichen Abschlussbericht zu der Machbarkeitsstudie I (MACH I) und Machbarkeitsstudie II (MACH II) entnommen werden.[3]

Machbarkeitsstudie I (01. Juli 2012 - 30. September 2014)

Da eine Anpassung der Gesetzesgrundlagen und eine zusätzliche Datenerhebung zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität im MSP als nicht realisierbar und zielführend bewertet wurde, sollte gemäß Leistungsbeschreibung in der für zunächst zwei Jahre angesetzten MACH I (MACH I, UFOPLAN 3610S40002) primär die Möglichkeit geprüft werden, ob eine Nutzung und Zusammenführung der bereits vorliegenden evaluationsrelevanten Sekundärdaten von den verschiedenen DH – epidemiologische und klinische Krebsregister, GKVen und MSE – auf Basis der rechtlichen und organisatorischen Gegebenheiten erfolgen kann. Zu Beginn dieser Studienphase wurde deshalb zunächst eine Prüfung der Verfügbarkeit, Zugänglichkeit, Nutzbarkeit und Validität der Informationen vorgenommen, die an verschiedenen Stellen im Gesundheitssystem vorhanden sind. Das vorgeschlagene Datenschutzkonzept und die zugehörigen Datenflüsse sollten möglichst mit Echtdaten in Modellregionen getestet werden. Dabei orientierte sich das Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten an den Rechtsgrundlagen des KRG Nordrhein-Westfalen (NRW), während das Modell der GKV-Daten von zwei UA mit den verfügbaren Datensätzen von sechs unterschiedlichen Krankenkassen umgesetzt wurde. Mithilfe des Modells klinischer Krebsregisterdaten sollten Informationen zum klinischen Verlauf und zur Behandlung ausgewertet werden. Eine Begleitstudie zur Strahlenexposition hatte darüber hinaus das Ziel, die Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb sowie außerhalb des MSP zu überprüfen. Diese Begleitstudie wurde im Rahmen der Machbarkeitsstudien abgeschlossen und danach nicht weiterverfolgt.

[3] Der Abschlussbericht ist verfügbar unter folgender URL: http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2017050314273 (letzter Zugriff: 23.02.2021)

Zu Beginn der MACH I erfolgte durch das vormalige BMUB (heutiges BMU) in Kooperation mit dem BMG sowie der KoopG die Gründung eines Steuerungsgremiums (StG). Im StG sind neben Vertreter*innen der Förderträger auch Vertreter*innen des Robert Koch-Instituts (RKI), des BfS sowie der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats (WB) sowie Vertreter*innen der zuständigen Landesbehörden (AOLG) und der Patient*innen vertreten. Die Aufgabe des StG ist die Schaffung organisatorischer und finanzieller Rahmenbedingungen für die erfolgreiche Durchführung der Vorhaben, die für die umfassende Mortalitätsevaluation des deutschen MSP erforderlich sind. Aus diesem Grund legt das StG auch die Konzeption und den Inhalt der Evaluation fest, wobei es vom – seinerzeit parallel eingerichteten – WB insbesondere bei der Konzeption und Gestaltung von Inhalt und Zielsetzung des Forschungsvorhabens unterstützt wird. Zusätzlich ist der WB auch bei der Projektbegleitung beratend tätig und bewertet die Projektfortschritte sowie die Studienergebnisse. Während der MACH I und allen folgenden Vorhabenabschnitten wurde daher sowohl in Zwischenberichten über den aktuellen Sachstand berichtet als auch der weitere Projektfortgang regelmäßig mit dem WB und dem StG abgestimmt.

In den explorativen Analysen der GKV-Daten wurde in dieser Studienphase ersichtlich, dass die Gesamtsterblichkeit unter den Nicht-Teilnehmerinnen (N-TN) des MSP etwa doppelt so hoch war wie unter den Teilnehmerinnen (TN). Auf Basis dieses zentralen Ergebnisses der MACH I musste von einem starken Healthy Screenee Bias (HSB, entspricht in diesem Fall technisch Confounding) ausgegangen werden, der dann entsteht, wenn am Screening teilnehmende Frauen sich strukturell in ihrem Risiko, an Brustkrebs zu versterben, von den Frauen unterscheiden, die das MSP nicht in Anspruch nehmen. Da dieser HSB einen direkten Einfluss auf den Endpunkt der Evaluation hat, müssen infolgedessen alle Auswertungen zur Beurteilung der Effektivität des MSP mit dieser Verzerrung umgehen.

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

In Anknüpfung an die Ergebnisse der MACH I sollten in der MACH II insbesondere die identifizierten Verzerrungsprobleme für die Ausgestaltung der anvisierten HS gelöst werden. Dafür wurde zunächst eine Validierungsstudie durchgeführt, in der die GKV-Daten mit den offiziellen TU für NRW durch einen Abgleich mit den Daten des LKR NRW angereichert wurden. Die Ergebnisse dieser explorativen Analysen haben die Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit im schon in MACH I identifizierten Ausmaß bestätigt.

Als Lösungsansätze für einen möglichst unverzerrten Vergleich von TN und N-TN des MSP wurde für den kassenbasierten Ansatz unter Nutzung der GKV-Daten ein PS-Ansatz entwickelt, während für die Korrektur des HSB in den registerbasierten Daten die Entwicklung eines sogenannten Korrekturfaktoren-Ansatzes (Spix et al., 2016) erfolgte. Bei beiden Verfahren zeigten sich erste Hinweise dafür, dass eine Korrektur des HSB möglich ist. Allerdings wurde auch klar, dass eine Weiterentwicklung beider Verfahren im Rahmen der HS notwendig sein würde.

Durch eine halbjährliche systematische Literaturrecherche des GU, der die relevante Literatur allen UA sowie der Geschäftsstelle des BfS auf einem zentral zugänglichen Server bereitgestellt hat, sollte zusätzlich der aktuelle Stand der Forschung zum Thema gesichert werden, der zur Weiterentwicklung der Auswertungsstrategien beitragen konnte.

Im Modell klinischer Krebsregisterdaten sollten primär relevante Daten zu den Krankheitsverläufen und Therapieverfahren verfügbar gemacht werden, um besser abschätzen zu können, inwiefern es Unterschiede in der Therapie zwischen im MSP entdeckten Tumoren und Tumoren, die außerhalb des MSP entdeckt wurden, gibt.

Das abschließende Ziel der MACH II war die Erstellung eines Durchführungskonzeptes, das Empfehlungen zur Ausgestaltung einer HS umfassen sollte. Darüber hinaus sollten Konsistenz und Kompatibilität der verfügbaren Daten für übergreifende Lösungen sichergestellt werden. Dafür mussten die Datenbanksysteme, die Schnittstellen, der Datenfluss sowie der

Variablenumfang entsprechend abgestimmt werden. Des Weiteren fand eine Weiterentwicklung der technischen Verfahren zum Datentransport statt.

1.2 Durchführungskonzept für HS I

Basierend auf den Ergebnissen der MACH II wurde für die HS eine Strategie der konvergierenden Evidenzen mit drei miteinander vernetzten methodischen Ansätzen vorgeschlagen, um den Einfluss des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität evaluieren zu können. Hierbei war als Ziel der HS I (01.01.2018-31.03.2021) formuliert, die angedachten technischen und organisatorischen Abläufe in einen Routinebetrieb zu überführen, die notwendigen Datenquellen zu sichern und für eine Auswertung in einer möglichen HS II vorzubereiten sowie Auswertungskonzepte für die jeweiligen Ansätze zu entwickeln. Im Folgenden werden die drei angedachten methodischen Ansätze kurz vorgestellt, die in Abbildung 1 mit den dazugehörigen Datenquellen dargestellt sind.

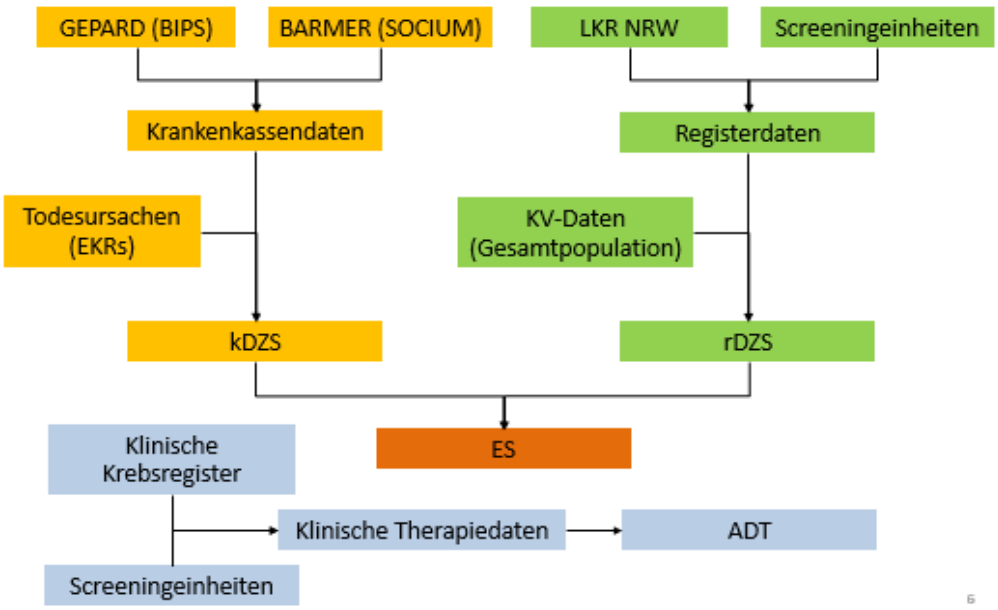


Abbildung 1: Übersicht über die drei Auswertungsmodelle (mit Datenquellen nach UA)
(Quelle: Präsentation A. Karch, 20.04.2020 – eigene Darstellung)

Modell der GKV-Daten (kassenbasierter Ansatz)

In diesem Ansatz soll der primäre Endpunkt der Brustkrebs-assoziierten Mortalität mithilfe der Abrechnungsdaten von sechs zum Teil überregional agierenden GKVen evaluiert werden. Die Daten der AOK Niedersachsen sowie die in der Pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD) vorliegenden Daten der AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, TK und hkk analysiert der UA BIPS. Der UA SOCIUM hat über das kasseneigene Wissenschafts-Datawarehouse (W-DWH) Zugriff auf die pseudonymisierten Daten der BARMER und wertet diese aus. Durch die Nutzung der Abrechnungsdaten dieser Krankenkassen werden Informationen zu den Stammdaten der Versicherten (u. a. Alter, Geschlecht, Versicherungszeiten, Wohnregion), zu den Arzneimittelverordnungen, zu den ambulanten und stationären Diagnosen sowie zur ambulanten und stationären Versorgung (inklusive Screeningmaßnahmen) in den Analysen für den Zeitraum von 2009 bis 2018 berücksichtigt und können zur Korrektur des HSB eingesetzt werden (Abbildung 2). In diesem Ansatz können aufgrund der zugrundeliegenden Datenquellen nur gesetzlich versicherte Frauen eingeschlossen werden, die im Evaluationszeitraum von 2009 bis 2018 bei einer der sechs beteiligten gesetzlichen Krankenkassen versichert waren. Die originär in den Kassendaten nicht enthaltenen TU sollen durch einen direkten Abgleich mit dem LKR NRW, dem Bayerischen Krebsregister (BKR) und dem Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen (EKN) für die drei betroffenen Bundesländer angereichert werden. Für die TU-Definition in den anderen Bundesländern wird eine adaptierte Form des Gagnon-Algorithmus herangezogen.

Bezugspopulation: Versicherte bestimmter Kassen								
	Brustkrebs	ja				nein			
	MSP-Teilnahme	ja		nein		ja		nein	
Informationen zur Person	PKG + IDAT2	KK		KK		KK		KK	
Informationen zu Screeningteilnahme	Screeninghistorie	KK				KK			
Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen	Datum Erstdiagnose BK	KK		KK					
	Diagnose nach ICD-10	KK		KK					
Informationen zum Vitalstatus und Todesursache	Todesdatum	KK		KK		KK		KK	
	TU-Algorithmus	KK		KK		KK		KK	
	Todesursache		KR		KR		KR	KK	KR
Informationen zu Confoundern	Propsensity Score	KK		KK		KK		KK	
	Versicherungszeiten	KK		KK		KK		KK	

Abbildung 2: Informationen nach DH im Modell der GKV-Daten
(Quelle: revidiertes Datenschutzkonzept vom 31.01.2019, S. 18).
KK: Krankenkasse; KR: Krebsregister.

Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten (bevölkerungsbasierter Ansatz)

Ziel dieses bevölkerungsbasierten Ansatzes ist es, für eine definierte Studienregion durch Vollerhebung aller anspruchsberechtigten Frauen, ihrer Screeninghistorie und des primären Endpunktes die Effektivität des MSP in der Gesamtbevölkerung evaluieren zu können. Dabei soll zusätzlich zum primären Endpunkt ein spezieller Fokus auf die pathologischen und klinischen Informationen zu den auftretenden Brustkrebstumoren (z.B. Größe, Stadium, Unterschiede im Verlauf bei fortgeschrittenen Tumoren) gerichtet werden, so dass dieser Ansatz die dargestellten Analysen auf Basis der GKV-Daten ergänzt.

Als Studienregion wurde NRW, das bevölkerungsreichste Bundesland Deutschlands, welches circa 25 % der Gesamtbevölkerung abdeckt, ausgewählt. Im Rahmen der Auswertungen werden analog zum kassenbasierten Modell die Daten aus den Jahren 2009 bis 2018 verwendet, so dass auch hier eine maximale Follow-up-Zeit von insgesamt zehn Jahren vorliegt. Durch die Daten der MSE und des UA LKR NRW können Informationen über inzidente Brustkrebserkrankungen, zum Vitalstatus, zur TU Brustkrebs für TN und N-TN mit Brustkrebs sowie für TN ohne Brustkrebs abgebildet und durch den UA LKR NRW in dieses Modell eingespeist werden (Abbildung 3). Durch die von der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KVNO) bereitgestellten

pseudonymsierten Abrechnungsdaten werden Informationen zu den nicht an Brustkrebs erkrankten N-TN in die DZS eingespeist (Fuhs et al., 2014; Abbildung 3). Frauen, die bei einer privaten Krankenkasse versichert sind oder gesetzlich versichert sind und über einen Zeitraum von acht Jahren keine Versicherungsleistung in Anspruch genommen haben, werden systematisch in dieser Studienpopulation nicht berücksichtigt. Hingegen können Frauen, die während des Follow-up-Zeitraums über die Grenzen von NRW hinaus verzogen sind, nicht ausgeschlossen werden, auch wenn keine Endpunktdefinition für diese anspruchsberechtigte Personengruppe möglich ist.

Bezugspopulation: Wohnbevölkerung					
	Brustkrebs	ja		nein	
	MSP-Teilnahme	ja	nein	ja	nein
Informationen zur Person	IDAT/PKG + IDAT2	LKR	LKR	LKR	KV
Informationen zu Screeningteilnahme	Screeninghistorie	LKR		LKR	
Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen	Datum Erstdiagnose BK	LKR	LKR		
	Diagnose nach ICD-10	LKR	LKR		
	TNM Klassifikation	LKR	LKR		
	Tumorlok. und Morph.	LKR	LKR		
	Grading	LKR	LKR		
Informationen zum Vitalstatus und Todesursache	Todesdatum	LKR	LKR	LKR	LKR
	Todesursache	LKR	LKR	LKR	LKR

Abbildung 3: Informationen nach DH im Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten (Quelle: Revidiertes Datenschutzkonzept vom 31.01.2021, S. 17).
LKR: Landeskrebsregister; KV: Kassenärztliche Vereinigung

Modell der klinischen Krebsregisterdaten

In diesem Ansatz ist das Ziel, Aussagen zu den Auswirkungen der Therapieadhärenz und der weiteren Versorgung von TN und N-TN auf die Mortalität mithilfe einer retrospektiven Nutzung von bestehenden Daten der klinischen Krebsregister abzuleiten. Da die Brustkrebsmortalität durch Unterschiede in der Teilnahmebereitschaft am Screening, Lebensstil und Therapieadhärenz beeinflusst werden kann, wird dieser Ansatz als Ergänzung zu den beiden vorherigen Modellen verfolgt. Dafür sollte in der HS I zunächst die gesetzliche Grundlage überprüft werden, bevor daraufhin in Zusammenarbeit des GU und des UA ADT ein Forschungsantrag entwickelt wird. Zudem sollte in einer Pilotstudie anhand eines

Bundeslandes, in dem das konzipierte Modellvorhaben implementiert werden sollte, die Umsetzbarkeit des Vorhabens sowie die Qualität der zugrundliegenden Daten geprüft werden.

Zusammenfassung

Neben der inhaltlichen Weiterentwicklung der drei beschriebenen Ansätze war das zentrale Ziel der HS I die Implementierung der in den zwei Machbarkeitsstudien technisch-organisatorisch entwickelten Modelle in die Praxis, um die notwendige Datenbasis durch eine kontinuierliche Datensammlung und -haltung zu erstellen. Dafür musste zunächst das vom Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) genehmigte Datenschutzkonzept aktualisiert werden und dem BfDI erneut vorgelegt werden. Seitens des BfDI wurden keine Einwände gegen die nun revidierte Fassung geäußert (s. Kapitel 4.1). Des Weiteren musste die projektspezifische Software SecuNym, die aus den Komponenten SecuNym-RT für die DH, SecuNym-PSS für den Pseudonymisierungsdienst (PSD), SecuNym-DCC für die DZS und SecuNym-ES für die ES besteht, im Prozess der HS I entwickelt, angepasst und initiiert werden. Neben dem Roll-Out und der Wartung der Software erfolgte auch ein technischer Support bei aufkommenden Problemen. Bevor SecuNym-ES entwickelt und implementiert wurde, hatte der UA LKR NRW gemeinsam mit dem BfS und dem GU ein Fachkonzept für die am BfS angesiedelte ES ausgearbeitet. Infolge der Entscheidung für eine Webanwendung zum Importieren und Entschlüsseln anonymisierter Datenpakete in der ES wurde für die entsprechende Entwicklung die Firma Scenid UG vom UA LKR NRW beauftragt.

In der angestrebten zweiten Phase der HS sollen die Analysen den im weiteren Verlauf dieses Berichts im Detail beschriebenen Auswertungskonzepten entsprechend durchgeführt werden.

2. Stand der Forschung zum Thema

2.1 Evidenzbeschaffung

Anknüpfend an die MACH II wurde auch in dieser Studienphase die beste verfügbare wissenschaftliche Evidenz zur Epidemiologie und Versorgung von Brustkrebs in Bezug auf die Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität identifiziert und zusammengestellt. Zur Effizienzsteigerung und Sicherstellung einer angemessenen Ergebnisqualität erfolgte die systematische Literaturrecherche nach einer Standard Operating Procedure (SOP), um insbesondere Studien zu den folgenden Themen zu identifizieren:

- Trends der Brustkrebsinzidenz national und international
- Stadien-spezifische Inzidenzen
- Intervallkarzinomraten
- Brustkrebs-Mortalität im nationalen und internationalen Kontext
- Evaluationsresultate aus systematischen MSP in anderen Ländern
- Kohorten und Fall-Kontroll-Studien zum Thema
- Studien zur Überdiagnose im MSP
- Studien zu Selektionsbias bei MSP-Teilnahme
- Studien zur Therapie nach Brustkrebs
- Studien zu Lebensqualität nach Brustkrebs
- Studien zu prognostischen Faktoren (Hormonrezeptorstatus, Brustdichte) von Brustkrebs

Gemäß der SOP wurde in der größten und wichtigsten medizinischen Datenbank „PubMed“ mit dem vorab definierten Suchalgorithmus (s. Anlage 1), bei dem in jeder neuen Suche ausschließlich der Suchzeitraum angepasst wird, im halbjährlichen Rhythmus die systematische Recherche durchgeführt. Nach Speicherung der Suchabfrage auf dem Institutsserver des GU nach einem festgelegten Schema, das der SOP zu entnehmen ist, werden die Ergebnisse zunächst nach Titel und Abstract sowie bei Bedarf nach Sichtung des Volltextes ein- oder ausgeschlossen. Danach erfolgt die Aufbereitung und die Bereitstellung in

einer zentral zugänglichen Datenbank, auf die auch der Auftraggeber und die UA Zugriff haben. Nach Beendigung der jeweiligen Literaturrecherche werden alle Beteiligten über die Aktualisierung informiert, da diese Zusammenstellung der aktualisierten Literatur die Grundlage für die kontinuierliche Anpassung und Erweiterung der Auswertungskonzepte in der HS ist.

Aktuell sind 742 Artikel in der Datenbank für Auftragnehmer und Auftraggeber zugänglich (Auflistung der in der HS I hinzugefügten Artikel, s. Referenzliste).

2.2 Aktuelle Studien von besonderer Relevanz

Im Rahmen der Literaturrecherche während der HS I konnten vor allem zwei Bereiche identifiziert werden, in denen ein deutlicher Wissenszuwachs stattgefunden hat. Dies betrifft einerseits die Beschreibung der Brustkrebsepidemiologie nach Einführung des MSP in Deutschland, andererseits die Entwicklung von Studiendesigns und Auswertungsansätzen, welche in besonderem Maße Verzerrungen berücksichtigen können, die bei der Evaluation der Effektivität von Screeningprogrammen mittels Beobachtungsdaten auftreten können.

Nachdem Simbrich et al. im Jahr 2016 gezeigt hatten, dass die Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien in der gesamten Screening-berechtigten Bevölkerung von NRW signifikant gesunken war, konnte eine erste Studie mit längerem individuellem Follow-up von regelmäßigen MSP-TN in NRW nun bestätigen, dass nach Korrektur für mögliche Verzerrungen ein nachhaltiger Rückgang der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien von über 20 % gegenüber einer Kontrollperiode vor Einführung des MSP zu beobachten war (Khil et al., 2020). Gleichzeitig wurde ein bundesweiter Rückgang der Brustkrebs-assoziierten Mortalität in der Screening-berechtigten Altersgruppe beobachtet (Jansen et al., 2020). Trocchi und Kollegen konnten zudem eine Abnahme der Nutzung nicht-brusterhaltender Operationen in der relevanten Altersgruppe beschreiben, was ebenfalls ein Hinweis für einen Rückgang fortgeschrittener Tumorerkrankungen mit schlechter Prognose darstellt (Trocchi et al., 2019). Insgesamt deuten dementsprechend die verfügbaren unterstützenden Analysen darauf hin,

dass im deutschen MSP die nach Einführung eines effektiven Screeningprogramms zu erwartenden Veränderungen in der Häufigkeit und Schwere von Brustkrebsfällen auch tatsächlich beobachtet werden können. Evidenz zum Effekt des deutschen MSP auf den Endpunkt der Brustkrebs-assoziierten Mortalität konnte allerdings – wie erwartet – nicht identifiziert werden.

Eine relevante methodische Entwicklung innerhalb der Laufzeit der HS I war die erstmalige Anwendung des Ansatzes des sogenannten Emulated Target Trials auf Fragestellungen zur Effektivität von Screeningprogrammen auf Bevölkerungsebene. Der Begriff „Emulated Target Trial“ wurde erstmals 2016 in die wissenschaftliche Literatur eingeführt (Hernán et al., 2016), um ein methodisches Vorgehen zu beschreiben, bei dem anhand von Beobachtungsdaten eine RCT zu einer bestimmten Fragestellung (der Target Trial) möglichst genau nachgebildet wird, wenn die RCT selbst nicht durchführbar ist. Dabei stellt der Emulated Target Trial-Ansatz einen definierten Rahmen für die Zusammenführung verschiedener, schon zuvor eingesetzter methodischer Ansätze dar, welche der Verhinderung bzw. Korrektur von Verzerrungen dienen, die bei der Nutzung von Beobachtungsdaten für kausale Fragestellungen auftreten. Ein wesentlicher Vorteil des Ansatzes liegt im rigorosen Vorgehen bei der a-priori notwendigen Definition aller für das Studiendesign wichtigen Einzelaspekte. Im Jahr 2017 wurde erstmals ein Emulated Target Trial im Kontext der Krebsprävention für die Einschätzung der Effektivität des Koloskopie-Screenings im amerikanischen Medicare-Programm (beschränkt auf die Altersklasse über 70 Jahren) eingesetzt (Garcia-Albéniz et al., 2017). In dieser Arbeit konnten die Autoren klar herausarbeiten, dass gerade die genaue zeitabhängige Definition der Einschlussfähigkeit der Studienteilnehmer*innen in die jeweiligen Behandlungsgruppen des Emulated Target Trials einen wesentlichen Faktor bei der unverzerrten Effektschätzung darstellt, der im Rahmen einer Per Protocol-Auswertung durch Aufsetzen wiederholter, sich im Zeitpunkt des Studienbeginns unterscheidender Trials einfach umgesetzt werden kann. Dies ist gerade bei der Evaluation des deutschen MSP von zentraler Bedeutung, da aufgrund des nicht gespeicherten Einladungsdatums zum MSP der Zeitpunkt der Entscheidung gegen die Screeningteilnahme bei N-TN unklar bleibt. Die in der Harvard-Arbeitsgruppe um Miguel

Hernán und Xabier García de Albéniz entwickelte Methodik wurde von diesen 2020 auch für eine Fragestellung zur Effektivität des Mammographie-Screenings erfolgreich angewendet (García-Albéniz et al., 2020; ebenfalls nur in der Gruppe der über 70-Jährigen).

Unabhängig vom Ansatz des Emulated Target Trials wurden auch andere Auswertungskonzepte mit dem Ziel der Reduzierung des HSB weiterentwickelt und für Fragestellungen zur Effektivität des Mammographie-Screenings in unterschiedlichen Settings eingesetzt. So haben Lousdal et al. im Jahr 2020 eine Studie veröffentlicht, in der sie ein anderes modernes Konzept zur Kontrolle von Verzerrungen in Beobachtungsstudien einsetzten, das sogenannte „negative control"-Design. Hierbei wurde evaluiert, inwiefern die Teilnahme am Mammographie-Screening nicht nur mit einer Reduktion der Brustkrebs-assoziierten Mortalität, sondern auch mit der Reduktion der Mortalität durch andere TU (wie z.B. Unfälle oder andere onkologische Erkrankungen) verbunden war (negative control outcome-Ansatz). Zusätzlich wurde untersucht, ob die Nutzung einer anderen präventiven Maßnahme (Teilnahme an Zahnvorsorgeuntersuchungen) in der Studienpopulation mit einer reduzierten Brustkrebs-assoziierten Mortalität verbunden war (negative control exposure-Ansatz). Durch Nutzung dieser sogenannten negativen Kontrollen kann indirekt abgeschätzt werden, ob die gewählten Korrekturverfahren für HSB tatsächlich die entsprechende Verzerrung korrigieren können. Wäre dies der Fall, würde man erwarten, dass sich für die negativen Kontrollen kein Effekt zeigt. In der Studie von Lousdal et al. zeigten sich jedoch sowohl im negative control exposure-Design wie auch im negative control outcome-Design trotz des Versuches einer adäquaten Berücksichtigung möglicher Verzerrungsgrößen Hinweise für residuelle Verzerrungen. Die Studie war dabei auf Frauen begrenzt, die an einer ersten Screeningrunde teilgenommen hatten, so dass die Fragestellung sich auf die Effekte einer wiederholten gegenüber einer einmaligen Teilnahme am Mammographie-Screening bezog. Bei der Auswahl der negativen Kontrollen müssen allerdings zahlreiche Annahmen berücksichtigt werden, die die Umsetzung eines solchen Ansatzes für Krebsscreening-Evaluationen in der Praxis deutlich erschweren. Auch Lousdal et al. stellen am Ende fest, dass die von ihnen gewählten negativen Kontrollen die notwendigen Annahmen nicht vollständig

erfüllen und verzichten darauf, diesen Ansatz zur Korrektur des vorhandenen residuellen Confoundings zu nutzen.

Neben methodischen Arbeiten, die neue Ansätze zur Korrektur oder Verhinderung des HSB einführten, wurden auch neue statistische Analysemethoden vorgeschlagen, welche auf eine korrekte zeitliche Definition der relevanten Endpunkte abzielten. So zeigten Hanley und Kollegen anhand einer Auswertung des dänischen MSP, dass durch Anwendung eines erweiterten zweidimensionalen Lexis-Diagramms (zweidimensionales Koordinatensystem für chronologisches Alter und chronologische Zeit, an dem sich die Entwicklung einzelner Kohorten ablesen lässt) die zeitabhängig zu erwartenden Effekte des MSP besser zu charakterisieren sind (Hanley et al., 2018).

2.3 Fazit

Während der Durchführung der HS I zeigte sich in zahlreichen Studien, dass die nach Einführung des MSP in Deutschland erwarteten Veränderungen in der Epidemiologie und Therapie von neu aufgetretenen Brustkrebserkrankungen sich über einen Zeitraum von zehn Jahren hinweg bestätigt haben. Eine Evaluation des Effekts des MSP auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität wurde bisher nicht durchgeführt, so dass die Notwendigkeit einer umfassenden Evaluation des MSP in Bezug auf diesen entscheidenden Endpunkt weiterbesteht.

Der neu beschriebene methodische Ansatz des Emulated Target Trials wurde im Rahmen der HS I in die Planungen des Auswertungskonzepts des kassenbasierten Ansatzes sowie des kombinierten Ansatzes aufgenommen und zusammen mit den erstbeschreibenden Wissenschaftlern der Harvard University für die Anwendung im Vorhaben optimiert. Der Emulated Target Trial-Ansatz stellt dabei nun die primäre Auswertungsstrategie im kassenbasierten Ansatz dar. Die von Hanley und Kollegen beschriebene Methodik des zweidimensionalen Lexis-Diagramms wird im bevölkerungsbasierten Ansatz aufgegriffen und angepasst in der geplanten Auswertung verwendet. Das negative control-Design wurde im

Rahmen der HS I wiederholt auf seine Anwendbarkeit in den verschiedenen Ansätzen überprüft, wobei die Auswahl geeigneter Kontrollinterventionen und -outcomes in den bestehenden Datensätzen als zu unsicher eingestuft wurde und der Ansatz im Vergleich zum Emulated Target Trial-Ansatz als weniger zielführend bewertet wurde.

3. Projektmanagement

Wie bereits in den zwei vorangegangenen Machbarkeitsstudien wurde auch in der ersten Phase der HS das zentrale Projektmanagement durch den GU, die Westfälische Wilhelms-Universität Münster (WWU Münster), umgesetzt. Das Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin (IfES) war dabei wieder die durchführende Stelle, die insbesondere für die Koordination sowie die Administration zuständig war.

3.1 Koordination

In das das Projekt umsetzende Konsortium waren die folgenden fachlich ausgewiesenen UA involviert:

− das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH (BIPS) (Modell der GKV-Daten)

− das SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen (SOCIUM) (Modell der GKV-Daten)

− das Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH (LKR NRW) (Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten NRW)

− die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) (Modell der klinischen Krebsregisterdaten)

Darüber hinaus ist die ES in der HS I beim Auftraggeber angesiedelt worden, so dass das BfS seitdem neben dem GU und den vier UA ebenfalls eine inhaltliche Projektrolle übernimmt.

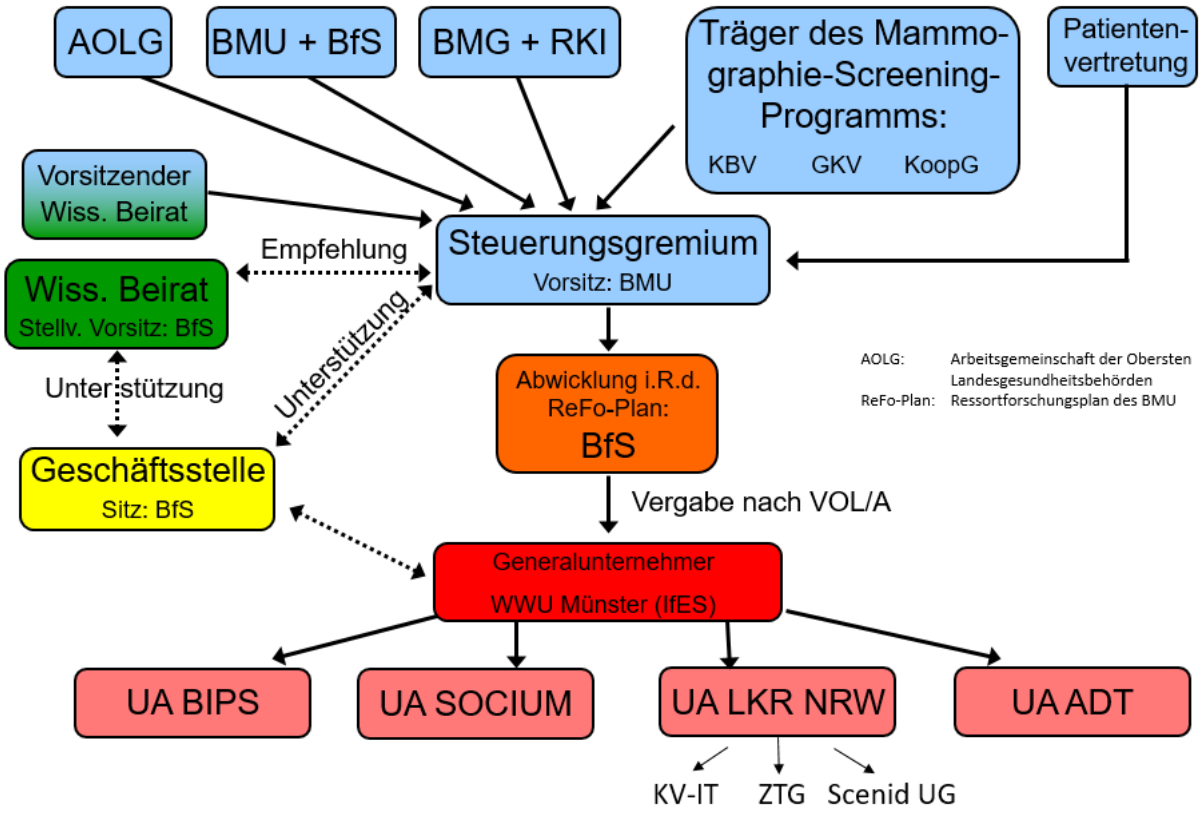


Abbildung 4: Beziehung zwischen den Projektbeteiligten
(Quelle: Schüler, 2018, persönliche Mitteilung – abgeänderte Darstellung)

Der Abbildung 4 können die strukturellen Verbindungen aller Beteiligten des Projektes in der HS I entnommen werden. So führte der GU während der gesamten Laufzeit eine intensive Kommunikation mit den einzelnen UA durch, um dem Vorhabenmanagement und der Steuerung des Konsortiums nachzukommen. Primäres Ziel der Koordination bestand darin, die Kompatibilität und Konsistenz der Daten im Rahmen der bestehenden Teilkonzepte zu Datenfluss und -haltung zu erhalten, damit diese für übergreifende Lösungen weiterhin von Nutzen sind. Dafür war insbesondere eine Abstimmung bezüglich der Datenbanksysteme, der Schnittstellen, der Datenflüsse sowie des Variablenumfangs bzw. -inhalts erforderlich. Während der gesamten Projektphase hat der GU regelmäßige bilaterale und multilaterale Gespräche sowie persönliche Treffen mit den UA in Bremen und Bochum durchgeführt. Infolge der severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - Pandemie fanden die persönlichen Treffen ab diesem Zeitpunkt bis zum Vorhabensende fast

ausschließlich als Videokonferenzen statt (s. Anlage 2). Dem GU oblag dabei zumeist die Terminkoordination, die Vorbereitung sowie die Protokollführung. Für die Sitzungen des StG und des WB wurden Zwischenberichte vorbereitet sowie der Stand der einzelnen UA vorgestellt und in den daran anschließenden inhaltlichen Diskussionen vertreten. Darüber hinaus erfolgte auch ein regelmäßiger Austausch mit der Geschäftsstelle des BfS, um den Projektstatus und den -fortschritt transparent zu kommunizieren (Abbildung 4). Im Zuge des ersten Audits wurde ein enger Austausch mit allen Beteiligten und den Auditierenden des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) in Essen sowohl in bilateralen Gesprächen als auch in gemeinsamen Videokonferenzen umgesetzt.

3.2 Administration

Um den zeitlichen und operativen Projektplan einzuhalten, koordinierte der GU die hierfür notwendigen Anpassungen und Überarbeitungen der gemeinsamen Zeitpläne in den einzelnen Arbeitspaketen mit den UA. Im Zuge dessen wurden Nachbesserungen besprochen, die zur Lösung von Hindernissen und somit zur Zielerreichung beigetragen haben.

Für Rückfragen des Auftraggebers hat der GU in Zusammenarbeit mit den zuständigen UA entsprechende Informationsdokumente erstellt und diese nach abschließender Prüfung und Überarbeitung an das BfS weitergeleitet.

Darüber hinaus hat der GU auch die Quartalsberichte sowie die Konzeptpapiere der UA harmonisiert, bevor diese gemeinsam mit einem Fazit über den aktuellen Stand des Projektes einschließlich der weiteren Perspektiven an den Auftraggeber geleitet wurden. Dabei hat der GU nach den ersten Audits (s. Kapitel 6) u.a. Empfehlungen zur Einführung eines Ampel-Systems und zur Anpassung der Zielerreichungsgrade aufgenommen sowie ab dem dritten Quartalsbericht in 2020 umgesetzt. Außerdem wurde ein zusätzlicher Jahresbericht für 2019 vom GU angefertigt, um nach der ersten kostenneutralen Verlängerung transparent den Projektstatus und den weiteren prognostizierten Projektverlauf darzustellen. Die dafür vom GU

vorgefertigten Entwürfe wurden von den einzelnen UA spezifiziert, bevor der GU die Einzelberichte vereinheitlicht und zu einem finalen Gesamtbericht zusammengeführt hat.

Des Weiteren konnten in der HS I vertrags- und datenschutzrechtliche Erfordernisse erfolgreich umgesetzt werden. Neben der Koordination der Besetzung der Rollen gemäß dem revidierten Datenschutzkonzept vom 31.01.2019 bei allen Projektpartnern hat der GU darüber hinaus auch die Bildung eines Datennutzungsübergangsgremiums initiiert, das in der HS I aus jeweils einem stimmberechtigten Vertreter des Konsortiums (GU und UA BIPS, SOCIUM, ADT und LKR NRW) und dem zuständigen Datenschutzbeauftragten des GU bestand. Das BfS als Auftraggeber der Mortalitätsevaluation ist als ein Beisitzer ohne Stimmrecht beteiligt. Die Gründung des Datennutzungsübergangsgremiums ist dadurch erforderlich, dass gemäß dem vom BfDI genehmigten Datenschutzkonzept grundsätzlich ein variables Schutzniveau in Abhängigkeit von jeweiligen Forschungsfrage definiert werden kann und gleichzeitig die Anonymität der zu generierenden Datensätze gewährleistet sein muss.
Da in der HS I ausschließlich im bevölkerungsbasierten Ansatz ein Auswertungsdatensatz generiert wurde, erfolgte nur hierbei eine Prüfung seitens des Gremiums.
Um auch in der angestrebten HS II die Anonymität in beiden Ansätzen ausreichend gewährleisten zu können, soll zu Beginn dieser Studienphase eine konstituierende Sitzung erfolgen, in der die weitere Ausgestaltung des Datennutzungsübergangsgremiums festgelegt werden soll.
Darüber hinaus nahm der GU die Anträge zur Aushändigung der Schlüssel im bevölkerungsbasierten Modell entgegen und lieferte dem BfS als Betreiber der ES eine Übersicht der Schlüsselempfänger einschließlich der Kontaktdaten zur Verteilung, damit der Datenfluss initiiert werden konnte (s. Kapitel 4.3.4). Im Zuge dessen wurden Vereinbarungen zur gemeinsamen Verantwortlichkeit erforderlich, die der GU mit allen UA und dem BfS im Laufe der Jahre 2020 und 2021 abgeschlossen hat. Damit einhergehend hat der GU auch ein

datenschutzrechtliches Informationsdokument angefertigt, das auf der eigenen Projekthomepage frei zugänglich abrufbar ist[4] und bei Bedarf aktualisiert wird.

Zudem gewährleistete der GU die standardisierte Abwicklung des Rechnungswesens durch die Erstellung und Vorgabe gemeinsamer Datenblätter und Stundenzettel sowie mittels einer verbindlichen Kontrolle und Steuerung der internen Abläufe und Fristen. Um eine fristgerechte und sachgemäße Einreichung der Gesamtrechnung beim Auftraggeber zu ermöglichen, wurde dabei auch dieser Prozess nach einer SOP ausgeführt. Neben den Fristen zur Erinnerung und Einreichung der Rechnungen der UA beim GU ist dieser SOP auch zu entnehmen, wie die eigene sowie die Rechnungen der UA kontrolliert und zu einer Gesamtrechnung zusammengeführt werden sollen. Ergänzend dazu erfolgten Abstimmungen zur Optimierung des Ressourceneinsatzes und die regelmäßigen Anpassungen der Kostenkalkulationen. Dabei wurden neben Mittelverschiebungen und -umwidmungen auch zwei kostenneutrale Verlängerungen beantragt und genehmigt, so dass die HS I letztlich um sechs Monate bis zum 31.03.2021 verlängert wurde.

3.3 Herausforderungen in der Koordination der Hauptstudie I

Im Verlauf der HS I kam es aus verschiedenen externen und projektspezifischen Gründen zu Verzögerungen im Projektfortschritt. Diese Verzögerungen hatten zum Teil deutlichen Einfluss darauf, welche Arbeitspakete planmäßig umgesetzt werden konnten und in welchen Bereichen von den ursprünglichen Planungen abgewichen werden musste. Wann immer durch Verzögerungen in Teilbereichen Ressourcen frei wurden, wurden nach Rücksprache mit dem Auftraggeber Arbeiten vorgezogen, welche erst später im Projekt umgesetzt werden sollten. Dies betraf im Wesentlichen konzeptionelle Arbeiten zu Auswertungskonzepten im kassenbasierten Ansatz (Emulated Target Trials mit Per Protocol-Auswertung) und im

[4] Das Informationsdokument ist abrufbar unter der URL: https://www.medizin.uni-muenster.de/fileadmin/einrichtung/epi/download/forschung/aktuelle_projekte/ZEBra-MSP_Informationsdokument_v5_19.04.2021_Website.pdf (letzter Zugriff: 19.05.2021)

bevölkerungsbasierten Ansatz (Auswertung auf Basis eines modellübergreifenden Datensatzes und alternative Ansätze zur Schätzung des Korrekturfaktors).

Eine zentrale Herausforderung der Projektsteuerung während der HS I lag in der Zusammenstellung des Projektteams sowie in der kontinuierlich notwendigen Abstimmung zwischen allen Projektpartnern. Durch eine Finanzierungslücke im Übergang von der zweiten MACH zur HS I kam es dazu, dass ein relevanter Teil des an den Machbarkeitsstudien beteiligten Personals nicht mehr für die Durchführung der HS I zur Verfügung stand oder erst verspätet zum Projektteam gestoßen ist. Durch die Einarbeitung neuen Personals, das nicht an der Entwicklung des sich organisatorisch und inhaltlich durch hohe Komplexität und hohe Umsetzungsanforderungen auszeichnenden Projekts beteiligt war, entstanden Folgeverzögerungen. Zusätzlich kam es beim GU sowie bei allen UA im Projektverlauf zu Umstrukturierungen in der Leitungsebene, die ebenfalls mit der Einarbeitung neuer Projektbeteiligter verbunden waren. Dies betraf beim GU das altersbedingte Ausscheiden des langjährigen Projektleiters Hans-Werner Hense sowie des gesamten Projektteams. Die geplante Übergabe der Projektleitung auf Heike Minnerup konnte kurzfristig aus persönlichen Gründen nicht umgesetzt werden, so dass Hans-Werner Hense bis Ende 2019 die Projektleitung weiter innehatte und dann an André Karch übergeben hatte, der diese in enger Abstimmung mit Hans-Werner Hense bis zum Ende der HS I wahrgenommen hat. Durch die Rückkehr von Heike Minnerup ins Projektteam Ende 2020 ist für eine mögliche HS II beim GU eine gemeinsame Projektleitung durch Heike Minnerup und André Karch angedacht, um auch bei kurzfristigen unvorhergesehen personellen Veränderungen eine Kontinuität in der Projektleitung gewährleisten zu können. Auch im Projektmanagement kam es durch den Abschied von Bettina Braun Anfang 2019 zu einer Veränderung, die durch die Neueinstellung von Laura Buschmann hervorragend kompensiert werden konnte. Beim GU waren zudem zusätzlich Veronika Jäger als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Nicole Kubiak als Verwaltungsmitarbeiterin in die HS I involviert.

Beim UA BIPS ging die Projektleitung in HS I von Hajo Zeeb auf Ulrike Haug über; zudem konnte mit Vanessa Didelez eine ausgewiesene Expertin für den Bereich kausale Inferenz bei Beobachtungsstudien miteinbezogen werden. Ingo Langner, Miriam Heinig, Bianca Kollhorst und Malte Braitmaier waren als wissenschaftliche Mitarbeiter*innen in HS I involviert. Beim UA SOCIUM schied im Laufe der HS I der langjährige Projektverantwortliche Klaus Giersiepen aus Altersgründen aus dem Projekt aus. Hier war eine unmittelbare Übertragung der Projektverantwortlichkeit auf Jonas Czwikla möglich. Zudem war Franziska Heinze als wissenschaftliche Mitarbeiterin durchgehend im Projekt tätig. Aufgrund des plötzlichen und tragischen Todes des beim UA ADT für das Projekt zuständigen Mitarbeiters Hagen Barlag kam es auch hier früh im Projekt zu einer ungeplanten personellen Veränderung, die ebenfalls mit einer verzögerten Neubesetzung und einer Neueinarbeitung der in der Folge informationstechnologisch und inhaltlich für das Projekt zuständigen Personen (Richard Wurlitzer und Kees Kleihues-van Tol) in die Thematik verbunden war. Die Projektleitung hatte durchgehend Monika Klinkhammer-Schalke inne.

Die größten Veränderungen innerhalb der HS I fanden beim UA LKR NRW statt. Der bisherige ärztliche Projektleiter und LKR NRW-Geschäftsführer Oliver Heidinger schied zu Beginn der HS I aus dem LKR NRW aus, infolge dessen die Geschäftsführung von Andres Schützendübel Mitte 2019 übernommen wurde und Andreas Stang in einer veränderten Leitungsfunktion Anfang 2020 Ärztlicher Leiter des LKR NRW wurde. Mit Sebastian Bartholomäus und Martin Drees schieden darüber hinaus auch die im LKR NRW und im Projekt unmittelbar und zentral für die Softwareentwicklung verantwortlichen Mitarbeiter im Verlauf der MACH II und HS I aus; beide standen, fortan nur noch mit einem geringen Zeitumfang für das Projekt beratend zur Verfügung. Die Rolle von Martin Drees wurde in der Folge von Sven Eppe wahrgenommen. Ab 2020 war zudem Manuel Jerosch im Projekt als Programmierer tätig. Die ursprünglich im Projekt vorgesehenen und notwendigen Positionen in der Softwareentwicklung konnten aufgrund des allgemeinen Mangels entsprechend ausgebildeter Personen allerdings nie vollumfänglich besetzt werden, was sich trotz Einsatz von Mitarbeiter*innen aus anderen Bereichen aus Eigenmitteln sowie durch die Vergabe von Aufträgen für die Entwicklung von

Teilkomponenten der Software an externe Anbieter in Verzögerungen im Projektfortschritt niedergeschlagen hat. Dies war auch mit besonderen Auswirkungen auf den Projektfortschritt der anderen UA verbunden, da die vom UA LKR NRW entwickelten Softwarelösungen im Mittelpunkt aller Datenflüsse im Projekt stehen und darauf aufbauende Evaluationen (v.a. im bevölkerungsbasierten Ansatz) dadurch nur stark verzögert möglich wurden.

Hierbei kam auch zum Tragen, dass während der HS I in NRW die organisatorische Neuausrichtung auf ein klinisches und epidemiologisches Register nach dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG von 2013) und der im Zusammenhang damit von der Landesregierung beauftragte Umzug von Münster zum Gesundheits-Campus Bochum im Laufe der HS I erfolgen mussten. Aufgrund der organisatorischen Anpassungen und der veränderten Gesetzesgrundlage auf Basis des Landeskrebsregistergesetzes NRW (LKRG NRW) von 2016 mussten zudem schon vorhandene Softwarekomponenten, wie der routinemäßig zum TU-Abgleich entwickelte Client, während der HS I neu entwickelt werden. Zusätzlich ergab sich aus der neuen Struktur des LKR NRW die Notwendigkeit von Genehmigungen für die Datennutzung der vom LKR NRW für das Projekt bereitgestellten Daten. Dies führte in der Vorbereitung der TU-Abgleiche am Ende der HS I zu einem relevanten Zusatzaufwand bei den betroffenen UA.

Die Bereitstellung einer Datenbasis im bevölkerungsbasierten Ansatz als eine der zentralen Aufgaben der HS I konnte aus verschiedenen Gründen erst verspätet initiiert werden. Die personelle Unterbesetzung beim LKR NRW, die durch Eigenleistungen dieses UA und Auftragsvergabe an einen Vertragspartner nicht vollständig kompensiert werden konnte, trug zu Verzögerungen in der Fertigstellung und Bereitstellung der für die Datenlieferungen notwendigen Softwarekomponenten bei. Die Charakteristika der von den Kassenärztlichen Vereinigungen Nordrhein (KVNO) und Westfalen-Lippe (KVWL) übermittelten Daten wurden dadurch ebenfalls erst deutlich später in der rDZS geprüft, wobei die übermittelten Daten aufgrund einer fehlenden Vorselektion den erwarteten Umfang deutlich überstiegen. Dies hatte zur Folge, dass eine Anpassung der schon entwickelten Softwarekomponenten und des

Record Linkage-Verfahrens notwendig wurde. Zudem mussten neue Ansätze für die Nachbearbeitung des Record Linkage konzeptioniert und gegeneinander abgewogen werden.

Aufgrund der Ansiedlung der ES beim BfS wurde der Auftraggeber als weiterer Akteur in das Datenflusskonzept aufgenommen, wofür ebenfalls tiefgehende Abstimmungen notwendig waren. Dies betraf vor allem die Generierung der für die Initiierung des produktiven Datenflusses von den Datenlieferanten zur rDZS notwendigen Schlüssel, welche infolgedessen erst ein Jahr später als vorgesehen aus dem BfS übermittelt werden konnten. Aufgrund der sich verändernden gesetzlichen Rahmenbedingungen musste nach Erlass der neuen, ab 2018 verbindlichen Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO 2018) das bestehende Datenschutzkonzept angepasst und geprüft werden. In diesem Rahmen mussten auch auf der neuen rechtlichen Basis Verträge zur gemeinsamen Verantwortlichkeit zwischen BfS und GU sowie zwischen GU und seinen UA abgeschlossen werden, um eine Schlüsselübergabe und damit eine Produktivschaltung der Datenflüsse ermöglichen zu können. Dies war mit einem unvorhergesehen hohen Aufwand v.a. für den GU verbunden. Einen nochmals deutlich höheren Aufwand in Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung brachten die in den Jahren 2020 und 2021 umgesetzten Audits mit sich. Hierdurch kam es bei allen UA zu relevanten Verzögerungen im Projektfortschritt.

Die seit Frühjahr 2020 bis Vorhabensende Deutschland stark beeinträchtigende SARS-CoV-2-Pandemie hatte ebenfalls einen relevanten Effekt auf den Projektfortschritt. Da der Evaluationszeitraum auf die Periode 2009 bis 2018 beschränkt worden ist, sind keine direkten Effekte der Pandemie auf die Ergebnisse der wissenschaftlichen Evaluation zu befürchten (wie es aufgrund etwa fünfwöchigen der Unterbrechung des MSP von Ende März bis Ende April 2020 der Fall gewesen wäre). Allerdings wurden zahlreiche Arbeitsprozesse des Projekts durch die Pandemie verlangsamt oder sogar gestoppt. Besonders relevant war dies für die Einholung der Genehmigungen und Vorabvoten für die Nutzung von Krankenkassendaten für die TU-Abgleiche und die Überführung der Krankenkassendaten in die kDZS. Pandemiebedingt kam (und kommt) es in der zuständigen Oberbehörde, dem Bundesamt für

Soziale Sicherung (BAS), zu Verzögerungen in der Bearbeitung der gestellten Anträge und Anfragen, so dass zum Projektende noch kein Vorab-Votum für die Überführung der Daten in die kDZS besteht. Die Genehmigung der TU-Abgleiche erfolgte so spät, dass sie zwar bei allen Kassen angestoßen werden konnten, allerdings nur für die BARMER die TU-Abgleiche mit dem LKR NRW noch in der Laufzeit der HS I beendet werden konnten bzw. mit dem BKR und dem EKN zwischen HS I und einer möglichen HS II bzw. zu Beginn einer möglichen HS II abgeschlossen werden können. Darüber hinaus waren bei verschiedenen UA über längere Zeiträume keine Arbeiten vor Ort möglich. Dies betraf vor allem den UA BIPS, der nur innerhalb der Räumlichkeiten des Institutes Zugriff auf Krankenkassendaten hat. Auch die kritische Abstimmung zwischen den UA bzw. zwischen UA LKR NRW, ZTG Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH (ZTG), KV-IT GmbH IT-Gesellschaft für integrierte Services im Gesundheitswesen (KV-IT), KVNO und KVWL war hierdurch massiv beeinträchtigt. Im Ansatz der klinischen Krebsregister (KKR) führte dies (neben anderen Gründen) dazu, dass der geplante Pilotdatenfluss mit dem KKR Sachsen-Anhalt nicht wie geplant umgesetzt werden konnte. Beim GU war und ist André Karch aufgrund seiner Expertise im Bereich Infektionsepidemiologie durch die ganze Pandemie hindurch fast vollständig durch seine Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien und Task Forces gebunden und in der Beratung von Einrichtungen der öffentlichen Gesundheit sowie von Entscheidungsträgern tätig.

Insgesamt haben die beschriebenen Faktoren dazu geführt, dass in vielen Bereichen die ursprünglichen Arbeitspläne verändert werden mussten. Dies bezieht sich aber im Wesentlichen auf die technischen Komponenten des Projektes und die Überprüfung dieser als Grundlage für die für spätere Auswertungen notwendige Datenflüsse. Die für die erfolgreiche Umsetzung des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes notwendigen Daten konnten in HS I wie geplant gesichert und vorbereitet werden. Auswertungskonzepte konnten aufgrund neu verfügbarer Methodenansätze und zusätzlicher Expertise im Konsortium aufgewertet und modernisiert werden, so dass trotz der beschriebenen Einschränkungen die Beantwortung der wissenschaftlichen Grundfragen des

Forschungsvorhabens in einer angedachten HS II weiter vollumfänglich gewährleitet werden kann. Die angepassten Durchführungskonzepte und Analysestrategien für die jeweiligen Ansätze sind in den folgenden Kapiteln genau dargestellt.

4. Entwicklungs- und Implementierungsarbeiten des UA LKR NRW

Die Arbeiten des UA LKR NRW zur Entwicklung der einzelnen Softwarekomponenten in der HS I waren von besonderer Relevanz, um die in der MACH I und MACH II technisch-organisatorisch entwickelten Modelle zu implementieren. Durch eine erfolgreiche Überführung in die Praxis sollte u.a. die Bereitstellung eines anonymisierten Datensatzes im bevölkerungsbasierten Modell sowie die Durchführung des TU-Abgleiches und des Testdatenflusses in die kDZS (s. Kapitel 4.5.1) gemäß dem konzipierten Gesamtdatenfluss (s. Kapitel 4.3.1, Abbildung 6) sichergestellt werden.

Im Folgenden werden zunächst die Änderungen des revidierten Datenschutzkonzeptes vom 31.01.2019 dargestellt. Daran anknüpfend wird die Gesetzesnovellierung des LKRG NRW beschrieben, die zur Folge hatte, dass einzelne Prozesswege aus der MACH I und MACH II nicht weiterverwendet werden konnten. Um die im weiteren Verlauf dargestellten technischen und administrativen Arbeiten für die rDZS, kDZS sowie für den TU-Abgleich besser nachvollziehen zu können, werden dann die jeweiligen Datenflüsse und zentralen Prozesse erläutert, die in den MACH I und II entwickelt wurden. Abschließend wird die manuelle Nachbearbeitung sowie die ursprünglich anvisierte Umsetzung eines neuronalen Netzes thematisiert.

4.1 Aktualisierung des Datenschutzkonzeptes

In der HS I wurden geringe Anpassungen an dem zum damaligen Zeitpunkt geltenden Datenschutzkonzept vorgenommen, die keinen Einfluss auf den bereits konzipierten Datenfluss hatten.

Mit Inkrafttreten des KFRG am 09. April 2013 sollte in allen Bundesländern ein KKR eingerichtet werden, um die onkologische Versorgung zu verbessern. Die dafür relevanten Bestimmungen und datenschutzrechtlichen Regelungen waren dabei dem jeweiligen Landesrecht vorbehalten (KFRG § 65c, Abs. 1). Für NRW ist dafür das LKRG NRW von

Bedeutung, welches seit dem 01. April 2016 rechtskräftig ist und zur Folge hatte, dass aus dem ehemals Epidemiologischen Krebsregister NRW gGmbH ein integriertes epidemiologisch-klinisches Landeskrebsregister entwickelt wurde (LKRG NRW § 1). Seither werden neben den epidemiologischen Auswertungen auch klinische Analysen durchgeführt, die den Behandlungsverlauf bei Krebserkrankungen evaluieren und zur Qualitätssicherung beitragen sollen (LKR NRW, o.J.). Infolge dieser Neuausrichtung ergaben sich Änderungen einzelner Handlungsgrundlagen und Regelungen des UA LKR NRW (Hense et al., 2017). Die daraus resultierenden strukturellen Entwicklungen erforderten eine Anpassung des Datenschutzkonzeptes hinsichtlich der zugrundeliegenden Gesetzesgrundlagen. Neben der Berücksichtigung des LKRG NRW wurde das Datenschutzkonzept darüber hinaus auch mit den neuen gesetzlichen Vorschriften gemäß der EU-DSGVO in Einklang gebracht.

Des Weiteren erfolgte im Rahmen der Aktualisierung des Datenschutzkonzeptes auch die Anpassung der Beschreibungen des kassenbasierten Ansatzes. Dabei wurden u.a. die vollständige Merkmalsliste sowie die Datenbereitstellung für die HS I aktualisiert. (s. Kapitel 7.2.1, 7.4.1).

Darüber hinaus ist die DZS in eine rDZS für das Modell epidemiologischer Krebsregisterdaten und in eine kDZS für das Modell der GKV-Daten separiert worden, die beide bei der ZTG angesiedelt sind. Die Implementierungen der rDZS und kDZS haben die Entgegennahme, Speicherung und Anonymisierung der ankommenden Daten zur Aufgabe. Bei der rDZS wird darüber hinaus eine Verknüpfung der eingespeisten Informationen des UA LKR NRW mit den Daten der KVWL und KVNO mithilfe eines probabilistischen Record Linkage durchgeführt. Bei der kDZS war die Implementierung dieses Prozesses hingegen nicht erforderlich: Die beteiligten Krankenkassen gestatten die Verknüpfung ihrer Daten untereinander nicht, auch wenn eine Person im Studienzeitraum sequentiell bei mehreren dieser Krankenkassen versichert gewesen sein könnte und eine Zusammenführung dieser Daten für die weitere Auswertung wünschenswert gewesen wäre. Diese Änderungen haben ausschließlich Einfluss

auf die Art und Weise der Programmierung, nicht aber auf den Datenfluss und den einzuhaltenden Datenschutz.

Die revidierte Fassung vom 31.01.2019 wurde dem BfDI vorgelegt, der keine Einwände erhoben hat.

4.2 Gesetzesnovellierung des LKRG NRW

Nachdem am 5. April 2005 das Gesetz zur Einrichtung eines flächendeckenden bevölkerungsbezogenen Krebsregisters in Nordrhein-Westfalen verabschiedet wurde, ist ein landesweit geführtes EKR NRW eingerichtet worden. Während von 1985 an eine epidemiologische Krebsregistrierung ausschließlich für den Regierungsbezirk (RB) Münster vorgenommen wurde, erfolgt diese fortan für ganz NRW (Katalinic, 2004). Mit der Initiierung des Nationalen Krebsplans[5] . im Jahr 2008 wurden die Schwerpunkte vor allem auf die Verbesserung bzw. Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung (Schaffung organisierter Screening-Programme für Darm- und Gebärmutterhalskrebs auf Basis entsprechender Europäischer Leitlinien) und der onkologischen Versorgungsqualität (u. a. Auf- und Ausbau der klinischen Krebsregistrierung) sowie auf die Stärkung der Patientenorientierung bei krebskranken Menschen gelegt. Ein wichtiger Meilenstein war 2013 das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz, mit den zentralen Experten-Empfehlungen aus dem Nationalen Krebsplan umgesetzt wurden.

Seit April 2016 wird der Aufbau der klinischen und epidemiologischen Krebsregistrierung durch das LKRG NRW[6] für NRW geregelt (s. vorheriges Kapitel). Damit verbunden sind verschiedene Softwareanpassungen. Projektrelevant ist die Neugestaltung des Meldetools;

[5] Verfügbar unter folgender URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan.html (letzter Zugriff: 02.04.2021)
[6] Verfügbar unter folgender URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/LKRG_NRW_17.02.2020.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2021)

bedingt durch die Gesetzesänderungen und die damit verbundenen Anpassungen am bisherigen Meldetool EpiCan ist die Bildung von Personenkryptogrammen für sichere Kohortenabgleiche so nicht mehr verfügbar und wird durch den neu entwickelten Coho-Client abgelöst. Der Coho-Client wird vor Ort bei den jeweiligen DH zur Bildung der Personenkryptogramme verwendet und regelt die Weiterleitung des Abgleichsdatensatzes an das LKR NRW. Der zugehörige Pseudonymisierungsdienst des LKR NRW (PSD NRW) ist bei der KVWL verortet (nicht zu verwechseln mit dem vorhabensinternen PSD, der bei der KV-IT verortet ist).

Vor Inkrafttreten des LKRG NRW im Jahre 2016 war der PSD NRW mithilfe des Meldetools EpiCan direkt aus dem öffentlichen Netz erreichbar. EpiCan hat die personenbezogenen und medizinischen Informationen separiert und in zwei unterschiedliche Datenteile zerlegt. Bereits innerhalb des Tools hatte die Kölner-Phonem-Bildung (Postel, 1969) sowie eine erste Aufbereitung der personenbezogenen Daten inklusive Überverschlüsselung stattgefunden. EpiCan hat nach der Verarbeitung die personenbezogenen Daten zur Kontrollnummernbildung direkt zum PSD NRW gesendet, während die medizinischen Daten inklusive der personenbezogenen Daten zweiter Art[7] zum damaligen EKR übermittelt wurden. Infolge der Umstrukturierung wurde stattdessen eine nicht-vollautomatische Datenannahmestelle als Vertrauensstelle beim LKR NRW aufgebaut, die fortan die Routinemeldungen empfängt, verarbeitet und die personenbezogenen Daten zum PSD NRW sendet (Abbildung 5). Die Anpassung am PSD NRW und die damit einhergehenden Änderungen der Datenflüsse sind eine Folge des LKRG NRW, das aber keinen direkten Einfluss auf das hier beschriebene Vorhaben hat. Die einzige für das Vorhaben relevante Konsequenz war die Implementierung und Integration der neu entwickelten Software, so dass eine Anpassung des projektspezifischen Datenschutzkonzeptes nicht notwendig war.

[7] Die personenbezogenen Daten zweiter Art sind Informationen, die das LKR NRW zusätzlich zu den medizinischen Daten im Klartext vorliegen haben darf. Diese umfassen das Geburtsdatum und die Gemeindekennziffer.

Während der Aufbauphase des LKR NRW sind darüber hinaus in der praktischen Arbeit des Registers weitere Ergänzungs- und Änderungsbedarfe identifiziert worden, die eine neuerliche Gesetzesanpassung erforderten. Gleichzeitig wurden ergänzende Anpassungen durch die seit Mai 2018 gültige DSGVO notwendig. Mit der Novellierung des LKRG NRW, die Ende 2019 vom Landtag NRW beschlossen wurde, konnten die für den Aufbau des LKR NRW erforderlichen Gesetzesänderungen am LKR NRW verabschiedet und die daraus resultierenden Anpassungen im LKR NRW umgesetzt werden (LKR NRW, 2020).

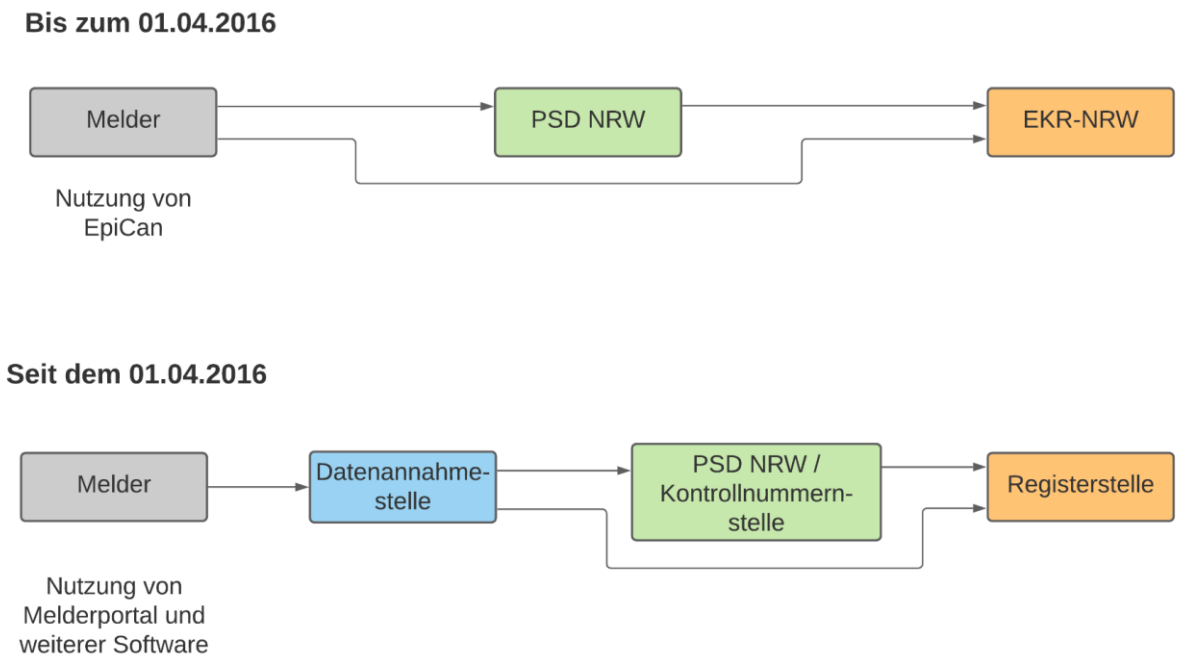


Abbildung 5: Veränderte Datenflüsse infolge der Anpassungen am PSD NRW nach Inkrafttreten des LKRG NRW am 01.04.2016 (stark vereinfachte eigene Darstellung)

4.3 Einführung in die Datenfluss- und Prozessstrukturen

Im Folgenden wird zunächst der in der MACH I und MACH II entwickelte Datenfluss beschrieben, bevor dann die dazugehörigen Hauptprozesse näher erläutert werden. Der Fokus wird dabei auf die jeweiligen zentralen Aspekte gelegt, die zum besseren Verständnis der darauffolgenden Kapitel beitragen sollen. Detailliertere Informationen, insbesondere zu

den kryptographischen Maßnahmen, können dem Abschlussbericht zur MACH I und MACH II entnommen werden.

4.3.1 Einführung in den allgemeinen Datenfluss

Die Abbildung 6 zeigt das Grundmodell des gesamten Datenflusses im bevölkerungsbasierten und kassenbasierten Ansatz, welches in den Machbarkeitsstudien entwickelt wurde und im Folgenden kurz zusammengefasst wird.

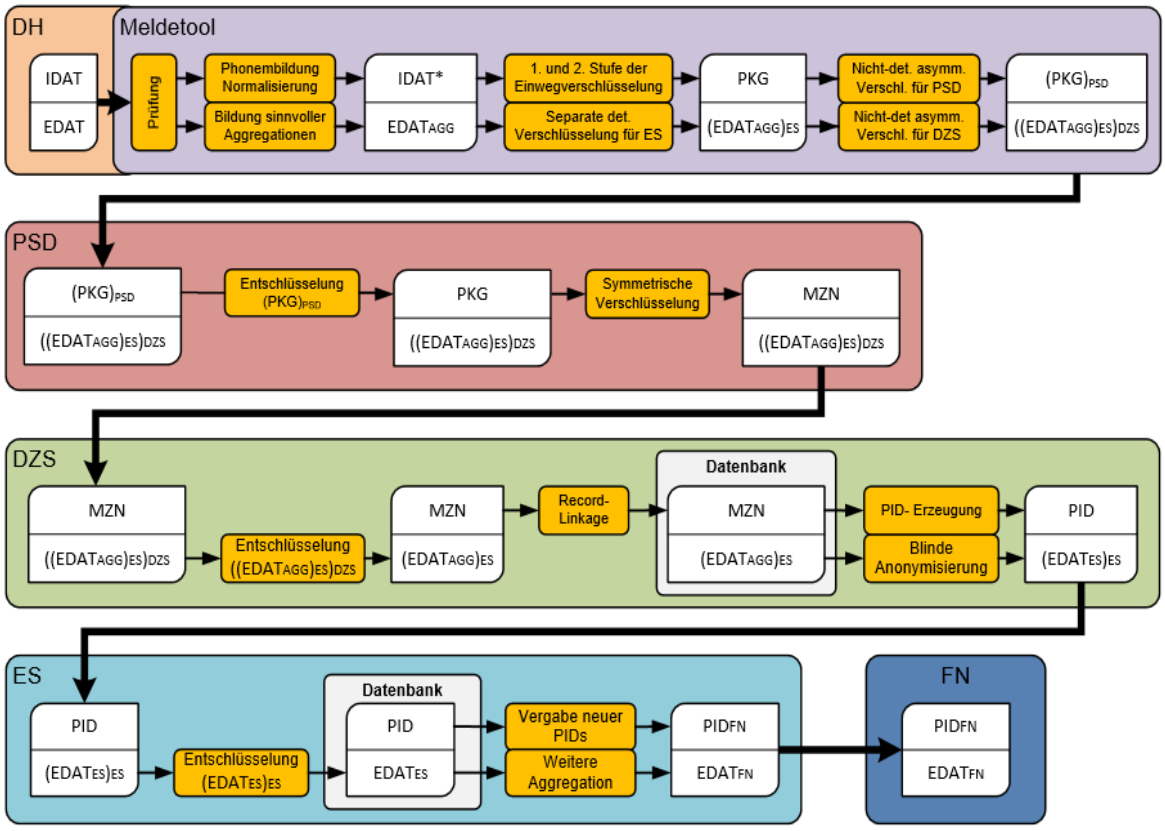


Abbildung 6: Übersicht über den Gesamtdatenfluss (Quelle: Revidiertes Datenschutzkonzept vom 31.01.2019, S. 31)

Datenhalter (DH)

Die DH im kassenbasierten Ansatz sind die einzelnen Kassen, wohingegen im bevölkerungsbasierten Ansatz verschiedene DH (KVNO, KVWL sowie der UA LKR NRW) involviert sind. Während der UA LKR NRW drei verschiedene Datentypen (Inzidenz- und Sterbefallmeldungen sowie die Information zur Screening-Teilnahme) über den projektbezogenen PSD an die rDZS sendet, übermitteln alle weiteren DH jeweils nur einen Datentyp an die rDZS/kDZS.

Jeder vom DH übermittelte Datensatz enthält dabei einen identifizierenden Datenteil (IDAT) und einen epidemiologischen Datenteil (EDAT), wobei letztgenannter inhaltlich unter den beteiligten DH variiert. Vor der Einspeisung der Informationen in den konzipierten Datenfluss muss jeder DH eine Selektion der zu versendenden Daten durchführen, um die notwendigen Daten zu extrahieren, bevor diese danach in das Meldetool (SecuNym-RT) importiert, dort aufbereitet und an den projektbezogenen PSD (s. Kapitel 4.4.2) verschickt werden können (Abbildung 6, Meldetool). Tabelle 1 zeigt alle Felder für den IDAT vor und nach der Aufbereitung mittels SecuNym-RT mit jeweils einem dazugehörigen Beispiel. Die Variablen der EDAT sind im Kapitel 7.1 (Tabelle 6) und Kapitel 8.1 (Tabelle 12) hinterlegt.

Tabelle 1: Merkmalstabelle IDAT inklusive Konvertierung durch SecuNym-RT

Merkmal	**Vor Verarbeitung durch SecuNym-RT**	**Nach Verarbeitung durch SecuNym-RT**	**Beispiel**
Vorname	Vorname	Vorname1, Vorname2, Vorname3, VornamePC*	Vorname: Anna Maria Vorname1 = Anna Vorname2 = Maria Vorname3 = - VornamePC= AnnaMaria
Nachname	Nachname	Nachname1, Nachname2, Nachname3, NachnamePC	Nachname: Musterfrau Nachname1= Musterfrau Nachname2 = - Nachname3 = -

Merkmal	**Vor Verarbeitung durch SecuNym-RT**	**Nach Verarbeitung durch SecuNym-RT**	**Beispiel**
			NachnamePC= Musderfre
Geburtsname	Geburtsname	Geburtsname1, Geburtsname2, Geburtsname3, GeburtsnamePC	Geburtsname: Von Mustermeyer -> Geburtsname1= Mustermeyer Geburtsname2 = - Geburtsname3 = Von GeburtsnamePC = MusdermeerFum
Geburtsdatum	Geburtsdatum	Geburtstag, Geburtsmonat, Geburtsjahr	Geburtsdatum: 01.01.1970 Geburtstag = 01 Geburtsmonat = 01 Geburtsjahr = 1970
Postleitzahl	Postleitzahl	Postleitzahl	Postleitzahl: 01234
Wohnort	Wohnort	Wohnort	Wohnort: Musterstadt
Straße	Straße	Straße1, Straße2, Straße3,	Straße: Auf dem Kleeberg -> Straße1 = Kleeberg Straße2 = - Straße3 = Auf dem
Hausnummer	Hausnummer	Hausnummer1, Hausnummer2	Hausnummer: 100b Hausnummer1 = 100 Hausnummer2 = b

*Phonetischer Code

Im Rahmen der Aufbereitung mithilfe von SecuNym-RT werden die einzelnen Datenteile mehrfach verschlüsselt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verschlüsselungsstufen im Meldetool SecuNym-RT

Datenteil	Erste Verschlüsselung	Zweite Verschlüsselung
IDAT	• Überverschlüsselung für eine höhere Sicherheit zwischen DH und PSD • Verfahren: deterministische Einwegverschlüsselung	• Zielverschlüsselung für PSD • Verfahren: Nicht-deterministisch, asymmetrisch
EDAT	• Zielverschlüsselung für die ES • Verfahren: deterministisch	• Zielverschlüsselung für DZS • Verfahren: nicht-deterministisch, asymmetrisch

Pseudonymisierungsdienst (PSD)

Nachdem die Datenpakete mithilfe von SecuNym-RT zum PSD gesendet wurden, wird der PSD diese ankommenden Pakete vollautomatisiert entschlüsseln und die IDAT mit einem symmetrischen Schlüssel, den nur der Betreiber des PSD kennt, neu verschlüsseln und in sogenannten Meldungszuordnungsnummern (MZN) umwandeln, bevor diese Datenpakete dann der DZS zum Abruf bereitgestellt werden (Abbildung. 6, PSD). Ab dem Zeitpunkt des Abrufs der Pakete durch die DZS sind die IDAT nicht rückführbar verschlüsselt. Eine Rückverschlüsselung kann zwar erfolgen, ist aber nur als letztes Mittel bei Kompromittierung des Schlüssels vorgesehen (Hense et al., 2017).

Datenzusammenführende Stelle (DZS)

Durch aktiven Abruf der bereitgestellten Datenpakete des PSD werden diese in die DZS importiert und entpackt. Im Rahmen des Entpackens der Daten wird die erste Verschlüsselung auf den EDAT wieder entschlüsselt, so dass dieser Datenteil anschließend nur noch deterministisch verschlüsselt in den jeweiligen Aggregationsstufen vorliegt. Es folgt die Verknüpfung der neuen Meldungen mit dem bereits vorliegenden Datenbestand durch das Record Linkage-Verfahren. Hierbei kann eine Nachbearbeitung der nicht entscheidbaren Fälle

notwendig werden. Über das Best-Of-Verfahren und die blinde Anonymisierung wird schlussendlich der Auswertungsdatensatz für die Evaluierende Stelle (ES) erzeugt und für den Abruf durch die ES bereitgestellt (Abbildung 6, DZS).

Evaluierende Stelle (ES)

Im letzten Schritt des Hauptdatenflusses wird der von der DZS bereitgestellte anonymisierte Datensatz von der ES abgerufen und entschlüsselt, bevor er gemäß Leitlinie 7 der „Gute(n) Praxis Sekundärdatenanalyse“[8] für mindestens zehn Jahre dort gespeichert werden muss (Details s. Kapitel 4.4.4ff.). Die abzurufenden Auswertungsdatensätze umfassen nach der Entschlüsselung Klartextinformationen.

Mangels Relevanz werden entgegen der Abbildung 6 keine neuen Personen-IDs (PID) in der ES vergeben. Der Auswertungsdatensatz für eine einzelne Person besteht somit ausschließlich aus den zugehörigen medizinischen Attributen, wobei die Reihenfolge der Datensätze vor jeder Datenweitergabe neu gemischt wird. Im Vergleich zu den randomisiert gezogenen PIDs wird durch das gewählte Vorgehen das Risiko der Verknüpfbarkeit von unterschiedlichen Datensätzen noch weiter minimiert.

Zusätzlich ist innerhalb der Abbildung 6 noch ein weiterer Schritt eingezeichnet, der die Weitergabe eines Auswertungsdatensatzes an Forschungsnehmer (FN) darstellt. Im Rahmen der HS I und der anvisierten HS II ist ausschließlich den Mitgliedern des Konsortiums sowie dem Auftraggeber der Zugriff auf die Auswertungsdatensätze gestattet. Innerhalb einer potenziellen HS II soll jedoch eine Bereitstellung der anonymisierten Daten für externe Forschungsnehmer nach Abschluss des Vorhabens geprüft sowie bei Bedarf die dazugehörige Umsetzung ausgestaltet werden.

[8] Verfügbar unter folgender URL: https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/GPS_revision2-final_august2014.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2021)

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass alle Kommunikations- und Transportwege zwischen den Instanzen in verschlüsselter Form stattfinden.

4.3.2 Einführung in die Hauptprozesse

In Folgenden werden Beschreibungen zu den Hauptprozessen innerhalb der DZS – Record Linkage, manuelle Nachbearbeitung, Best-Of und blinde Anonymisierung – dargelegt. Eine detaillierte Beschreibung aller Prozesse kann dem Abschlussbericht der MACH I und MACH II entnommen werden (Hense et al., 2017).

4.3.2.1 Einführung in das Record Linkage

Das Record Linkage-Verfahren ist neben der blinden Anonymisierung der wichtigste Prozess im Rahmen der DZS. Insbesondere in der rDZS ist der Einsatz notwendig, um die insgesamt fünf unterschiedlichen Meldungstypen für die Auswertungsdatensätze miteinander zu verknüpfen. Das im Projekt etablierte Record Linkage ist ein probabilistisches Verfahren, das auf Grundlage der personenidentifizierenden Daten erster und zweiter Art[3] arbeitet.

Wie bereits in Kapitel 4.3.1 beschrieben, sind die IDAT deterministisch verschlüsselt, wodurch gleiche Ausprägungen, u.a. innerhalb des Vornamens und Nachnamens, zu gleichen MZN führen. Wichtig jedoch ist, dass kleinste Änderungen wie beispielsweise Tippfehler innerhalb der Originaldaten zu vollständig anderen Kryptogrammen führen. Aus diesem Grund finden phonetische Codes Anwendung: Diese werden nach der Zerlegung der Namensteile vergeben, wodurch Tippfehler, die zwar das Wort, aber nicht den Laut verändern, ausgeglichen werden können.

Das Record Linkage nutzt außerdem diese phonetischen Codes, um innerhalb der bestehenden Datenbasis „potenzielle Partner“ für die neue Meldung zu finden. Mithilfe einer Gewichtsberechnung wird die Übereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung aller einzelnen Merkmale aufsummiert (sowohl positiv wie auch negativ), wobei für jedes Merkmal zusätzlich ein eigener Einflussfaktor für die Berechnung berücksichtigt wird. Ein Beispiel für einen

solchen Einflussfaktor für das Merkmal „Name“ ist die Häufigkeit, mit der eine spezielle Ausprägung (z.B. Luise) in verschlüsselter Form in der Datenbank vorkommt.

Das resultierende Gewicht für dieses potenzielle Meldungspaar wird im Anschluss gegen eine obere und untere Schranke (im Folgenden als Grenzwert bezeichnet) ausgewertet. Der obere und untere Grenzwert legt fest, ab wann eine automatische Entscheidung bezüglich der (Nicht)-Zusammengehörigkeit zweier Meldungen/Datensätze erfolgen kann.

Liegt das berechnete Übereinstimmungsgewicht zwischen diesen beiden Grenzwerten, befindet sich die Entscheidung in einem sogenannten „Graubereich“ und eine finale Entscheidung muss mittels Nachbearbeitung erfolgen, da für den Record Linkage-Algorithmus dieser Fall in der verwendeten Konfiguration als nicht entscheidbar zu klassifizieren ist.

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hat 2009 die Fehlerraten dieses Verfahrens evaluiert. Bezogen auf 150.000 Meldungen lagen die Synonymfehlerrate bei 0,18 % und die Homonymfehlerrate bei 0,013 % (Schmidtmann et al., 2016).

Aufgrund der Komplexität ist eine vollständige graphische Darstellung des Record Linkage-Prozesses nicht möglich. Der Prozess in rudimentärer Form kann jedoch der nachfolgenden Abbildung 7 entnommen werden.

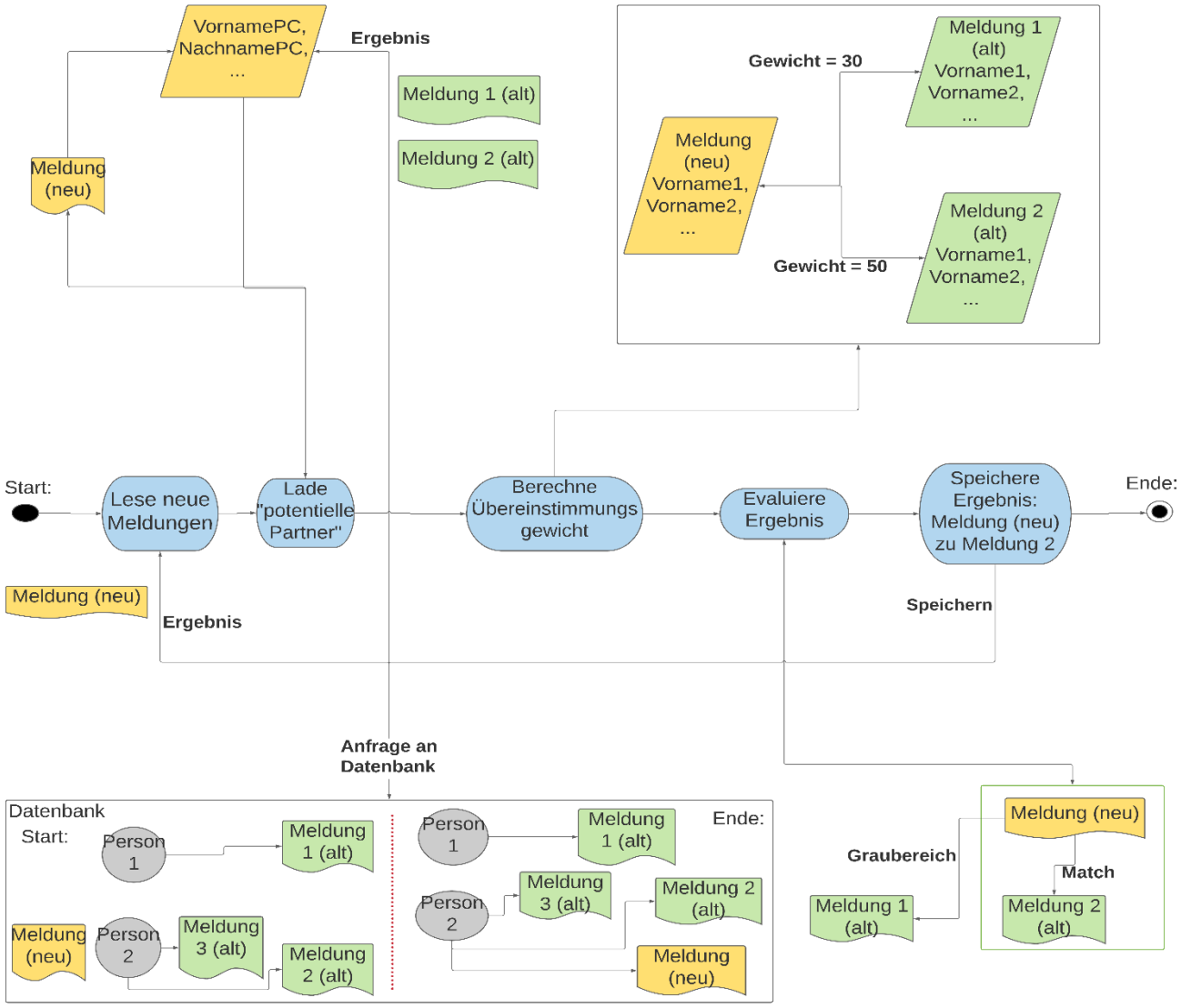


Abbildung 7: Verlaufsdiagramm Record Linkage (stark vereinfacht, eigene Darstellung)

4.3.2.2 Einführung in die manuelle Nachbearbeitung

Die manuelle Nachbearbeitung ist als möglicher nachgelagerter Prozessschritt des Record Linkage anzusehen. Der Prozess dient dazu, für alle Fälle, die durch das Record Linkage im Graubereich eingeschlossen sind, nachträglich zu entscheiden, ob diese zugeordnet oder als neue Meldung betrachtet werden. Bei gleicher Definition der Grenzwerte wie innerhalb des UA LKR NRW wird davon ausgegangen, dass circa 5 % der Fälle innerhalb der manuellen Nachbearbeitung bearbeitet werden müssen, d.h. dass durch eine*n medizinische*n Dokumentar*in manuell ein Vergleich der neuen Meldung mit den potenziellen Partnern

durchgeführt wird. Sofern eine Entscheidung getroffen werden kann, wird die neue Meldung ihrem zugehörigen Partner zugewiesen oder eine neue Person wird angelegt.

Innerhalb des Projektes ist ausschließlich ein Vergleich auf Gleichheit möglich, weil alle relevanten Felder verschlüsselt sind. Im Kapitel 4.9 wird die projektbezogene Nachbearbeitung in der HS I näher erläutert.

4.3.2.3 Einführung in das Best-Of Verfahren

Das Best-Of Verfahren ist ein separater Prozess, der nach erfolgreichem Record Linkage durchgeführt wird. Eine manuelle Nachbearbeitung der fehlenden Daten muss zuvor nicht zwingend erfolgen, jedoch werden die darin vorliegenden Meldungen ab diesem Prozessschritt nicht mehr berücksichtigt. Darüber hinaus werden alle Personen von diesem Prozess ausgeschlossen, die eine oder mehrere Meldungen im Status „Manuelle Nachbearbeitung“ stehen haben.

Bis zu diesem Prozess wurden alle Arbeiten auf Meldungsebene durchgeführt, so dass die dahinterstehende Person nicht näher betrachtet werden muss. Im Best-Of Verfahren werden hingegen die Personen-Entitäten innerhalb der Datenbank betrachtet, um für jede einzelne Person die gesamten Informationen aus den unterschiedlichen Meldungen zusammenzufassen und ein sogenanntes „Best-Of“ für die medizinischen Informationen zu erstellen. Dieser resultierende „Best-Of“-Datensatz bildet die Basis für die anschließende Anonymisierung.

Anhand von Regeln, die zusammen mit dem GU entwickelt wurden, werden die jeweiligen medizinischen Attribute gefiltert und/oder zusammengeführt. Insgesamt konnten drei Regeln erstellt werden, mit denen die jeweilige Auswahl an vorliegenden Informationen umgesetzt wird und woraus sich schließlich der Best-Of-Datensatz erstellen lässt. Die Regeln arbeiten dabei reproduzierbar immer nach der folgenden Klassifikation, wodurch sichergestellt werden kann, dass bei mehrfacher Anwendung auf einen Gesamtdatensatz immer der gleiche Best-Of-Datensatz entsteht:

1. Neueste Information zuerst
2. Zusammenführung bei Historien
3. Information nach Rang des Melders

Die Regel der ersten Klassifikation findet dabei am häufigsten Anwendung, da für die zugehörigen Attribute immer die aktuellste Information verwendet werden sollte. Die Zusammenführung von Historien greift genau bei den zwei Attributen „Screening-Historie“ sowie „kurativen Historie“. Die dritte Regel wird am wenigsten angewendet, nämlich bei der Gemeindekennziffer und dem Feld „Geburtsjahr /-monat“.

Da für die zweite und dritte Regel bereits alle Felder benannt sind, werden die übrigen Felder anhand der ersten Regel ausgewertet:

- Diagnose
- Datum der Diagnose
- TNM
- Grading
- Tumorlokalisation
- Rezeptor-Status
- Morphologie-Code
- Sterbedatum
- Sterbegrund

Die Bildung eines Best-Of-Datensatzes ist für die zuvor aufgelisteten Felder somit nicht frei von Informationsverlust. Sofern zwei Meldungen mit unterschiedlichem Datum der Diagnose für eine Person vorliegen, wird das Datum aus der aktuellsten Meldung genommen. Aufgrund des Prozesses ist es daher nicht möglich, für diese Person einen Best-Of-Datensatz zu bilden, in dem Angaben aus der älteren Meldung enthalten sind. Da dies aber für alle Tumor beschreibenden Felder zutrifft, ist die vorliegende Information im Auswertungsdatensatz wiederum plausibel und in sich schlüssig.

Der Best-Of Prozess besitzt eine grundlegende Notwendigkeit hinsichtlich der Durchführung: Eine Anonymisierung auf Basis aller Meldungen für eine Person kann insbesondere für die zuletzt genannten Felder zu Komplikationen führen, da unterschiedliche Informationen zu einem Feld vorliegen können. Wie das Beispiel im vorausgehenden Abschnitt zeigt, besteht die Möglichkeit, aktualisierte Informationen durch zeitliche Veränderungen zu erhalten. Falls kein Best-Of Prozess durchgeführt werden würde, käme es zu einer erhöhten Komplexität der Anonymisierung, da keine eindeutige Bestimmung der richtigen Ausprägung erfolgen könnte. Der oben verkürzt beschriebene Prozessschritt stellt somit eine automatisierte Auswahl der medizinischen Informationen bereit, um überhaupt einen Auswertungsdatensatz erstellen zu können.

4.3.2.4 Einführung in die blinde Anonymisierung

Im Folgenden wird die blinde Anonymisierung näher erläutert, die für die Bereitstellung der anonymisierten Datensätze von zentraler Bedeutung ist. Aufgrund der Komplexität dieses Prozesses werden dabei nur die zentralen Aspekte aufgegriffen, die für das Verständnis der nachfolgenden Kapitel notwendig sind. Weiterführende Informationen sind den entsprechenden Literaturverweisen zu entnehmen.

Die im Projekt durchgeführte Anonymisierung wird als blinde Anonymisierung bezeichnet, da sie ausschließlich auf vollverschlüsselte Daten durchgeführt wird. Infolgedessen kann erst innerhalb der ES eine Klartext-Kontrolle des Datensatzes erfolgen. Nichtsdestotrotz ist die Anwendung einer generellen Anonymisierung hierbei möglich, da die verwendeten Kryptogramme deterministisch verschlüsselt sind, so dass jedes gleiche Merkmal auch ein gleiches Kryptogramm bildet. Wäre die Gleichheit der Kryptogramme nicht gegeben, so könnte das im Rahmen des Projektes implementierte Verfahren zur Anonymisierung nicht angewendet werden.

Mittlerweile sind verschiedenste Verfahren zur Anonymisierung von Datenbeständen entwickelt worden, die allesamt stetig weiterentwickelt und verbessert werden. Innerhalb des

Projekts findet zum jetzigen Zeitpunkt hauptsächlich das Verfahren der k-Anonymität (Sweeney, 2002) Anwendung. Das Verfahren nutzt zwei Merkmals-Kategorien, in die im Folgenden eingeführt werden. Dabei wird der Begriff „Identifikator“ zwecks Vollständigkeit erläutert, auch wenn die genannten Verfahren hierauf keinen Einfluss nehmen, da diese Merkmale standardmäßig für eine Anonymisierung entfernt werden.

Identifikatoren:

Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die eine eindeutige Identifikation einer Person ermöglichen. (z.B. die bundeseinheitliche Krankenversichertennummer nach § 290 SGB V).

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)

Sensible Merkmale:

Merkmale, die bei Veröffentlichung des Datenbestands nicht mit einer bestimmten Person in Zusammenhang gebracht werden dürfen (z.B. Gesundheitszustand) (s. Hense et al., 2017).

Eine Anonymisierung kann allgemein in die nachfolgenden zwei Schritte untergliedert werden.

1. Entfernen aller direkt personenidentifizierenden Merkmale (u.a. Vorname, Nachname, genauer Wohnort).
2. Anwendung von Verfahren zur Reduktion einer möglichen Reidentifizierung durch Quasi-Identifikatoren.

Für den zweiten Schritt wurde im Projekt ein Prozess entwickelt, der die Anwendung des Verfahrens der k-Anonymität ermöglicht. Innerhalb des Prozesses wird zwingend eine k-

Anonymität angewendet, da ohne diesen Teilschritt nur eine unzureichende Anonymität erreicht werden kann.

Die k-Anonymität verlangt, dass bei Bildung von Gruppen aus dem Datensatz eine solche Vergröberung Anwendung findet, so dass mindestens k Personen für ein spezielles quasi-identifizierendes Merkmal (bzw. für die Kombination mehrerer dieser Merkmale) die gleiche Ausprägung aufweisen müssen. Dies wurde prozesstechnisch in drei Schritten umgesetzt. Zunächst findet die Auswahl der gewünschten medizinischen Attribute und eine attributspezifische Wahl der Aggregationsstufe statt. Hierzu zählen die für die rDZS unter Kapitel 4.3.2.3 gelisteten Felder. Ein Beispiel für eine mögliche Aggregationsstufe soll anhand des Datums tabellarisch dargestellt werden (Tabelle 3).

Während der Auswahl der Attribute muss auch die Bestimmung der Quasi-Identifikatoren stattfinden. Dies kann variabel erfolgen und ist stark von der allgemeinen Auswahl der medizinischen Merkmale abhängig.

Tabelle 3: Beispiel - Aggregationsstufen anhand von Datumsangaben

Merkmal	**Anzahl Aggregationsstufen**	**Beispiel**
Datum	5	01.01.1970: Gesamtes Datum (1): 01-01-1970 Monatsscharfes Datum (2): 01-1970 Quartalsscharfes Datum (3): Q1-1970 Halbjahresscharfes Datum (4): H1-1970 Jahresscharfes Datum (5): 1970

Nach erfolgter Auswahl beginnt der zweite Prozessschritt, d.h. die Gruppenbildung. Hierfür wird über die ausgewählte Aggregationsstufe der ausgewählten Quasi-Identifikatoren gruppiert. Sofern im oben gezeigten Beispiel mehrere Personen für das selektierte monatsscharfe Geburtsdatum das gleiche Kryptogramm aufweisen, fallen alle in eine zusammengehörige Gruppe. Je nach Anzahl gewählter zu kombinierender Quasi-Identifikatoren und ausgewählter Aggregationsstufe resultiert eine entsprechende Anzahl von

Gruppen. Hierbei gilt allgemein, dass mit Vergröberung der Aggregation die Anzahl der Gruppen abnimmt.

Im dritten Prozessschritt findet die eigentliche Anonymisierung statt. Da im vorausgegangenen Teilschritt bereits die Personen gruppiert wurden, kann die k-Anonymität durch Erlauben aller Gruppen, bei denen die resultierende Gruppengröße größer gleich k ist, angewendet werden. Alle Gruppen, die diese Prüfung nicht erfüllen, müssen ausgeschlossen werden, da eine Identifikation einzelner Personen nicht ausgeschlossen werden kann. Als Folge daraus erhöhen all diese Personen die Unterdrückungsrate. Diese Einzeldatensätze können entweder vollständig gestrichen werden oder müssten deutlich höher aggregiert werden, um sie in die Auswertung einschließen zu können.

Alle Gruppen, die das genannte Kriterium erfüllen, werden im letzten Prozessschritt verarbeitet und für den Abruf der ES bereitgestellt. Dieser bereitgestellte Datensatz gilt dann als k-anonymer Datensatz und erfüllt die Anforderungen des BfDI zur Anonymität, während eine zusätzliche l-Diversitätsschwelle zwar eine zusätzliche Sicherheit bieten kann, aber keine Forderung des BfDI ist (s. auch Kapitel 8.5).

4.4 Zentrale Arbeiten innerhalb der Hauptstudie I

Die Entwicklungs- und Implementierungsarbeiten des UA LKR NRW in der HS I umfassten insbesondere die Arbeiten zur Unterstützung der DH sowie die Initiierung des PSD und der DZS, die im Folgenden näher ausgeführt werden.

4.4.1 Unterstützung der Datenhalter

Im Rahmen des Projektes ist der UA LKR NRW einerseits selbst DH, hat andererseits aber auch die Aufgabe, die notwendige Software für das Projekt zu entwickeln und diese den übrigen DH bereitzustellen. Dabei hat der UA LKR NRW die anderen Datenlieferanten, insbesondere die KVWL und KVNO, als eigene Vertragspartner sowohl fachlich als auch auf

technischer Ebene im gesamten Projektzeitraum unterstützt. Der UA LKR NRW ermöglicht mit Hilfe des eigens entwickelten Softwarepakets SecuNym die technische Umsetzbarkeit der Datenlieferung in das Projekt. Für die DH ist das Meldetool SecuNym-RT von besonderer Bedeutung. In der HS I konnte diese Komponente bei den im Projekt involvierten DH eingerichtet und konfiguriert werden, so dass die Dateneinspeisung und -übermittlung an den projektbezogenen PSD fortan möglich war. Die Lieferung der Daten entspricht dabei den festgelegten Rahmenbedingungen, die innerhalb des projektbezogenen Datenschutzkonzeptes definiert sind (s. Hense et al., 2017).

4.4.2 Initiierung des PSD

Der projektbezogene PSD ist eine Trusted Third Party und stellt eine wichtige Instanz zur Wahrung des Datenschutzes dar. Der Dienst verarbeitet die personenbezogenen Daten der DH vollautomatisiert und verschlüsselt diese mit einem symmetrischen AES[9]-Schlüssel, auf den nur der Betreiber des PSD Zugriff hat.

Der PSD ist bei der KV-IT in Dortmund verortet und wurde im Rahmen der HS I vollständig aufgesetzt, eingerichtet und in Betrieb genommen. Die Einrichtung erfolgte auf einem virtuellen Server, der als Betriebssystem ein aktuelles Ubuntu 20.04 LTS verwendet. Die Software ist mit allen Komponenten in “Docker“ (Open-Source Containermanagementsoftware)[10] installiert, welches die Dienste innerhalb von vier separaten Containern bereitstellt. Die Dienste umfassen die nachfolgenden Systeme:

- Applikationsserver Payara zum Betrieb der Applikation SecuNym-PSS-Web
- PostgreSQL-Datenbank V. 11.2

[9] Krypthographisches Verfahren (Advanced Encryption Standard)
[10] Docker ist eine offene Plattform für die Entwicklung, Testung und Auslieferung von Software. Sie kann als eine Client-Server Architektur verstanden werden, womit einzelne Komponenten in sogenannten „Containern“ gekapselt und separiert werden können. Die Kommunikation untereinander kann mithilfe des Clients des Hosts (der Rechner worauf das Docker-System installiert ist und betrieben wird), vollständig konfiguriert werden. Für weitere Informationen empfiehlt sich folgende URL: https://docs.docker.com/get-started/overview/ (letzter Zugriff: 02.04.2021)

- Nginx – Webserver als Reverse-Proxy für die gesicherte Verbindung zum Applikation-Server
- PGAdmin4 zur Administration der Datenbank

Eine gesicherte Kommunikation erfolgt über eine HTTPS-Verbindung mit einem SSL-Zertifikat signiert durch eine vertrauenswürdige Zertifizierungsstelle.

Der zugehörige Client (SecuNym-PSS-Client) dient ausschließlich administrativen Zwecken, wie der Benutzer- und Schlüsselverwaltung und als Monitoring-Tool der verarbeiteten Pakete. Abbildung 8 stellt die beschriebene Struktur des PSD in vereinfachter Weise dar. Die Einrichtung ist unter Berücksichtigung des bestehenden Datenschutzkonzeptes erfolgt und erfüllt somit die Vorgaben des BfDI.

Zur Wahrung des Datenschutzes sowie zur Geheimhaltung der Schlüssel, Prozesse und verarbeiteten Daten hat der UA LKR NRW einen Auftragsverarbeitungsvertrag (AV-Vertrag) mit der KV-IT geschlossen. Dieser umfasst alle Datenschutzmaßnahmen, die zur Sicherung der Daten durchgeführt werden mussten.

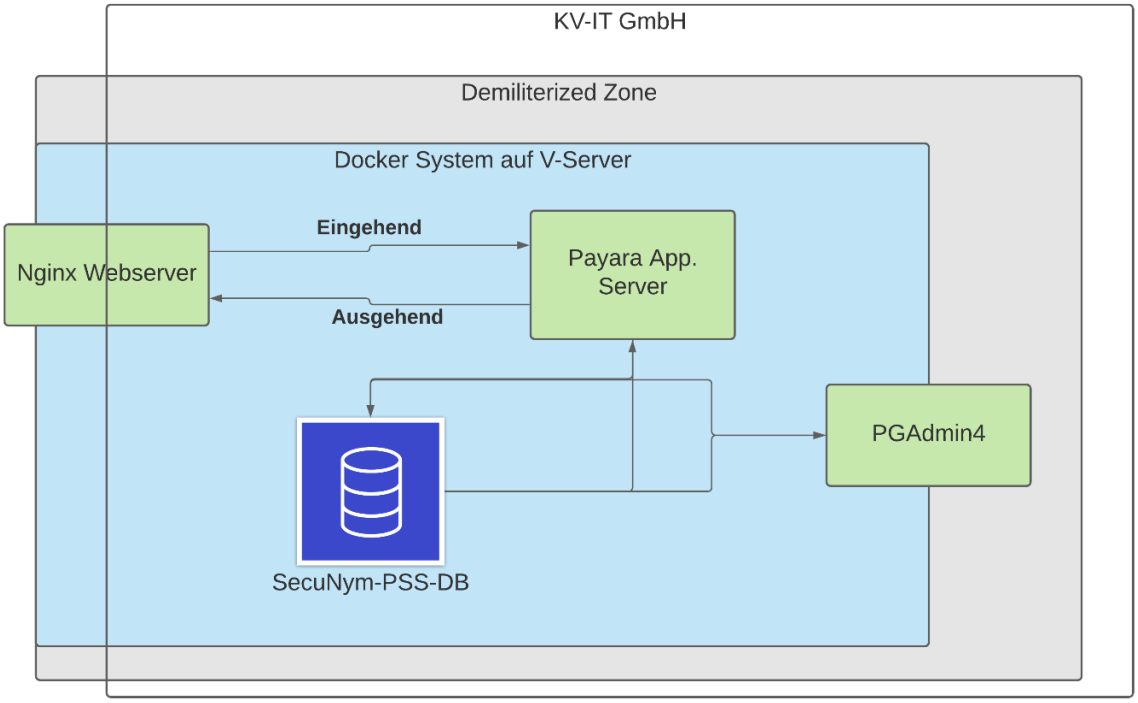


Abbildung 8: Vereinfachte Betriebsarchitektur des PSD (eigene Darstellung)

4.4.3 Initiierung der DZS

Die DZS stellt eine verschlüsselte Datenverarbeitungs- und Speicherstelle dar, die bei der ZTG in Bochum angesiedelt worden ist. Der UA LKR NRW hat auch mit diesem Vertragspartner einen AV-Vertrag abgeschlossen. Die Einrichtung erfolgte innerhalb der HS I und wurde durch den UA LKR NRW durchgeführt. Die Serverkonfiguration umfasst ein Ubuntu 18.04.2 LTS Betriebssystem mit zusätzlicher Installation von Docker. In Docker werden vier Container verwendet, die folgende Dienste bereitstellen:

- Applikationserver Payara zum Betrieb der Applikation *SecuNym-DCC-Web*
- PostgreSQL-Datenbank V. 11.2
- PGAdmin4 zur Administration der Datenbank

- Backup-System zum automatisierten Schreiben von Datenbanksicherungen[11]

Darüber hinaus hat die ZTG den Zugriff auf einen separaten netzwerkgebundenen Speicher (NAS)[12] ermöglicht, in dem ein nutzergebundenes Verzeichnis zum Speichern der Datenbanksicherungen vorliegt. Dieses Verzeichnis wird zusätzlich nochmals passwortverschlüsselt, um eine höhere Datensicherheit zu gewährleisten. Der Server wurde mithilfe einer Firewall vollständig gegenüber allgemeinen Verbindungen gesichert.

Der Betrieb der DZS wird technisch und fachlich vom UA LKR NRW durchgeführt. Die Wahrung der Datensicherheit wird durch die ZTG sichergestellt. Dies erfolgt durch die treuhänderische Funktion der ZTG, indem der Datenbankschlüssel und die Kommunikationszertifikate dort verwaltet werden.

Im Rahmen der HS I oblag der ZTG die Verantwortung zur gesicherten Aufbewahrung der Hardware, das Ermöglichen der Erreichbarkeit des auf dem Server laufenden Programms, die Aufbewahrung aller sicherheitskritischen Passwörter und Schlüssel für das produktive System sowie die verschlüsselte Speicherung von Backup-Archiven auf einem dezentralen System (die oben benannte NAS). Für die vorletzte Aufgabe musste die ZTG eine*n Treuhänder*in benennen und sicherstellen, dass nur durch diese Person ein Zugriff auf das produktive System ermöglicht werden konnte.

Die darüber hinaus anfallende Prozesssteuerung im Rahmen der HS I war die Aufgabe des UA LKR NRW, da eine andere Umsetzung innerhalb der HS I vertraglich nicht möglich war. Hierfür musste es zu einer fachlichen Trennung auf personeller Ebene kommen, da der UA LKR NRW für mehrere Aufgaben innerhalb des Projektes zuständig ist und so das Risiko einer technischen Kompromittierung so gering wie möglich gehalten werden sollte. Deshalb wurden zwei unterschiedliche Personen für die Bedienung von SecuNym-RT und SecuNym-DCC-Client geschult. Die Rolle des Schlüsseltreuhänders konnte nicht durch den Projektleiter

[11] Ein Nginx ist bei der DZS nicht erforderlich gewesen, da die ZTG einen eigenen Reverse-Proxy für das Routing verwendet.
[12] NAS ist die Abkürzung für Network Attached Storage und kann als ein Dateiserver angesehen werden. Das hier verwendete NAS-System ist zusätzlich nochmal verschlüsselt und an ein Rechteverwaltungssystem geknüpft.

übernommen werden und wurde der Person zur Bedienung von SecuNym-RT übertragen. Diese Handlung ist als unkritisch einzustufen, da diese Person keine weiteren Aufgaben innerhalb des Projektes wahrnimmt.

Grundsätzlich bleibt ein verhältnismäßig kleines Sicherheitsrisiko bestehen, solange die UA LKR NRW eine Doppelfunktion als Softwareentwicklung und DH einnimmt. Dieses Risiko ist unabhängig vom Betrieb der DZS, da die Datenstrukturen, Algorithmen und Prozesse ohnehin bekannt sind und der Betrieb der DZS nur eine zusätzliche Möglichkeit bietet, die das Gesamtrisiko jedoch nur minimal beeinflusst.

Wie bereits im Kapitel 4.1 dargestellt ist die DZS technisch in rDZS und kDZS separiert, die jeweils unterschiedliche Datenbanken zur Speicherung der Daten verwenden. Außerdem werden bei der Verarbeitung der Daten für die kDZS das Record Linkage, die manuelle Nachbearbeitung und das Best-Of nicht durchgeführt. Abbildung 9 stellt diese Teilung vereinfacht dar. Eine detaillierte Beschreibung der technischen Umsetzungen wird im Kapitel 4.4 erfolgen.

Weitere Informationen zu den technischen Eigenschaften und zur Funktionsweise der DZS können den Anlagen 3 und 4 entnommen werden.

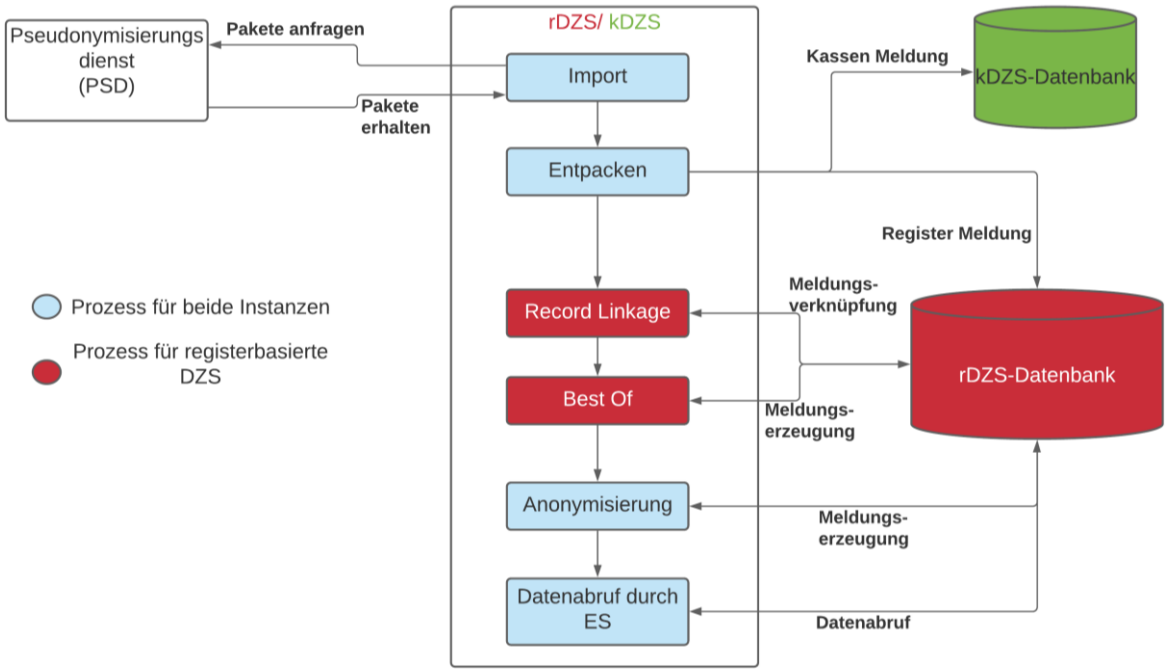


Abbildung 9: Vereinfachte Prozessdarstellung der rDZS und kDZS (eigene Darstellung)
Im Rahmen des aktuellen Entwicklungsstands fehlt der Prozess zur Anonymisierung der Daten in der kDZS sowie der zugehörige Abruf dieser Informationen, da diese Arbeiten nicht Gegenstand der HS I waren.

4.4.4 Evaluierende Stelle

Dem revidierten Datenschutzkonzept vom 31.01.2019 entsprechend werden in der ES die anonymisierten Datensätze des bevölkerungsbasierten Ansatzes sowie die kassenbasierten Minimaldatensätze (kMDS) des Modells der GKV-Daten gespeichert und zum Abruf bereitgestellt. Die ES (nach § 23 Abs. 12 KFE-RL) wird gemäß Festlegung des BMU beim BfS betrieben, wodurch das BfS nicht mehr ausschließlich Auftraggeber ist, sondern auch aktiv in den Datenfluss eingebunden wird.

Für die Einrichtung und Inbetriebnahme der ES war der UA LKR NRW verantwortlich, wobei die dafür erforderliche Entwicklungsarbeit sowie die damit verbundene Dokumentation in Form eines Handbuches vom UA LKR NRW an den Vertragspartner Scenid UG ausgegliedert wurde. Die Umsetzung erfolgte in engmaschiger Abstimmung zwischen dem UA LKR NRW, dem BfS und Scenid UG, wobei der GU unterstützend in einzelnen Prozessen involviert war.

4.4.4.1 Hintergrund

Für die ES als abschließende Instanz im Produktivbetrieb des Datenflusses ist die Erfüllung von drei Hauptaufgaben von zentraler Bedeutung.

So besteht eine wesentliche Arbeit in der Schlüsselerzeugung und -verwaltung, die für die Ver- und Entschlüsselung der jeweiligen Datenlieferungen erforderlich sind. Dafür müssen seitens der ES im produktiven Betrieb zunächst zwei Schlüssel erstellt werden, die zentral für das gesamte Projekt sind: der erste Schlüssel, ein Hmac[13]-SHA-256 Schlüssel, dient einer deterministischen Einwegverschlüsselung der noch bei den jeweiligen DH vorliegenden personenidentifizierenden Merkmalen. Dies hat das Ziel einer möglichen Kompromittierung der Daten vor der Überverschlüsselung durch den PSD vorzubeugen. Der zweite Schlüssel, ein AES-256 Schlüssel, sichert hingegen die medizinischen Daten der DH. Diese ebenfalls deterministische Verschlüsselung wird in der ES aufgehoben, damit die zu diesem Zeitpunkt bereits anonymisierten Daten im Klartext vorliegen und für die wissenschaftlichen Auswertungen genutzt werden können.

Diese beiden Schlüssel wurden einmalig durch die ES erzeugt und werden seitdem in einem passwortgesicherten Schlüsselspeicher (Keystore) verwahrt. Als Betreiber der ES hat das BfS neben der Schlüsselgenerierung auch die Verteilung der Schlüssel vorgenommen. Hierfür haben alle DH zunächst einen Antrag auf Schlüsselzustellung beim GU eingereicht, worin auch der/die Schlüsseltreuhänder*in und die stellvertretende Person benannt wurden. Der GU hat daraufhin eine Übersicht mit den Namen und Kontaktdaten der Schlüsseltreuhänder*innen und jeweiligen Stellvertreter*innen der einzelnen DH an die ES übermittelt. Entsprechend dem revidierten Datenschutzkonzept vom 31.01.2019 erhielten daraufhin die benannten Personen einen temporären Zugriff auf das vom BfS betriebene Schlüsselverteilungssystem[14], aus dem die jeweiligen Treuhänder*innen einen Schlüsselspeicher mit den beiden in der ES generierten Schlüsseln herunterladen konnten. Das zum Öffnen des Speichers erforderliche Passwort

13 Kryptographisches Verfahren (Keyed-Hash Message Authentication Code mit standardisierte Hashfunktion)
14 Verwendung einer im internen Netz des BfS befindlichen NextCloud.

wurde den Treuhänder*innen per Briefpost (Einschreiben mit Rückschein) mitgeteilt. Während der jeweilige DH beide Schlüssel über die Schlüsselverwaltung in die jeweilige Version von SecuNym-RT eingebettet hat, wurden die Überverschlüsselungszertifikate durch die IT-Abteilung, d.h. den UA LKR NRW, in SecuNym-RT integriert, bevor das Modul an die DH ausgeliefert wurde. Die ES hat den AES-Schlüssel ebenfalls über die Schlüsselverwaltung in SecuNym-ES hinterlegt.

Eine weitere wesentliche Funktion, die mit dem Betrieb der ES einhergeht, besteht in dem Abruf, in der Entschlüsselung sowie in der dauerhaften Speicherung der unverschlüsselten Meldungspakete in einer SQL-Datenbank gemäß Leitlinie 7 der „Gute(n) Praxis Sekundärdatenanalyse[15]. Demzufolge müssen die Daten über eine Dauer von mindestens zehn Jahren nach Vorhabensende vorgehalten werden. Eine Aktualisierung des Datenbestandes soll während der HS in regelmäßigen Abständen, d.h. mindestens einmal pro Jahr, erfolgen.

Die dritte Aufgabe ist die Verwaltung und Weitergabe von Datenauszügen an externe Stellen. Im Rahmen der HS I und II ist eine Weitergabe von Daten ausschließlich innerhalb des Projektkonsortiums zulässig. Dabei wird die Anonymität der abzurufenden Datensätze durch das Datennutzungsübergangsgremium geprüft und sichergestellt.

4.4.4.2 Konzeptionelle Entwicklung

Der UA LKR NRW, das BfS und der GU haben gemeinsam ein Fachkonzept ausgearbeitet, das den vollständigen Aufbau, Funktionsumfang und die technische Spezifikation umfasst. Das über mehrere Monate entwickelte Konzept definiert die einzuhaltenden Maßnahmen, Rechte und Rollen innerhalb der ES in Konformität mit dem revidierten Datenschutzkonzept vom 31.01.2019. Darüber hinaus sind im Konzept die notwendigen Funktionen der vom UA LKR NRW zu entwickelnden Software SecuNym-ES festgelegt, die zur Erfüllung der oben

[15] Verfügbar unter folgender URL: https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/GPS_revision2-final_august2014.pdf (letzter Zugriff: 02.04.2021)

genannten Aufgaben notwendig sind. Der Funktionsumfang dieser Softwarekomponente war bereits durch das Datenschutzkonzept festgelegt (s. Kapitel 4.3.4.3).

Der UA LKR NRW hatte im Rahmen der HS I die Aufgabe, eine technische Lösung für die funktionelle Ausgestaltung der ES zu entwickeln und vollumfänglich bereitzustellen. Der Beginn dieser Arbeiten wurde nach Abschluss des ersten Haltepunkts nach neun Monaten Projektlaufzeit anvisiert, konnte aus mehreren Gründen (u.a. Personalmangel, notwendige Konzepterstellung und Ausarbeitung inkl. Bewilligung) aber erst verzögert begonnen werden. Zudem musste die bei Vertragsschluss angedachte zweigeteilte Server- und Client-Applikation zugunsten einer reinen Web-Anwendung aufgegeben werden, um die Anforderungen der für Bundesbehörden verbindlichen "Architekturrichtlinie für die IT des Bundes"[16] erfüllen zu können. Für die Entwicklung dieser Webanwendung hat der UA LKR NRW aus Zeitgründen und in Abstimmung mit dem Auftraggeber auf externe Expertise zurückgegriffen und eine Ausschreibung zur Entwicklung vorgenommen. Es konnte die externe Firma Scenid UG als Vertragspartner des UA LKR NRW gewonnen werden, die die Applikation in Zusammenarbeit mit dem UA LKR NRW und dem BfS entwickelt hat. In den nachfolgenden Abschnitten soll nun auf den Aufbau, die Umsetzung und die Funktionalität eingegangen werden.

4.4.4.3 Aufbau

SecuNym-ES ist eine zweigeteilte Webanwendung, wodurch keine lokal aufrufbare Anwendung auf dem Computer hinterlegt ist. Die Komponenten dieser Webanwendung lassen sich in eine Backend- und in eine Frontend-Anwendung differenzieren.

Das Frontend (im Weiteren als User-Interface (UI) bezeichnet) dient als Interaktionsschnittstelle mit dem/der Nutzer*in und kann über eine reguläre Browser-Anwendung aufgerufen werden.

[16] Verfügbar unter folgender URL: https://www.cio.bund.de/Web/DE/Architekturen-und-Standards/Architekturrichtlinie-IT-Bund/architekturrichtlinie_it_bund_node.html (letzter Zugriff: 19.05.2021)

Das Backend bietet die technische Funktionalität der Anwendung. Sie dient als Kommunikationspartner zur UI-Komponente sowie für die Programmierschnittstellen (API[17]) der DZS (SecuNym-DCC-Web) und der systemeigenen Datenbank. Das Backend stellt die notwendigen Funktionen zum Verarbeiten, Lesen und Speichern der Daten bereit (s. Kapitel 4.3.4.4).

Abbildung 10 fasst die oben beschriebenen Abschnitte grafisch zusammen. Sie stellt vereinfacht die Kommunikationsstruktur sowie den grundlegenden Aufbau der Anwendung SecuNym-ES (rechtsseitig) dar. Die DZS wird im Rahmen von Abbildung 10 stark vereinfacht dargestellt, zeigt aber die beschriebene Kommunikationsschnittstelle zum Abruf der anonymisierten Datensätze.

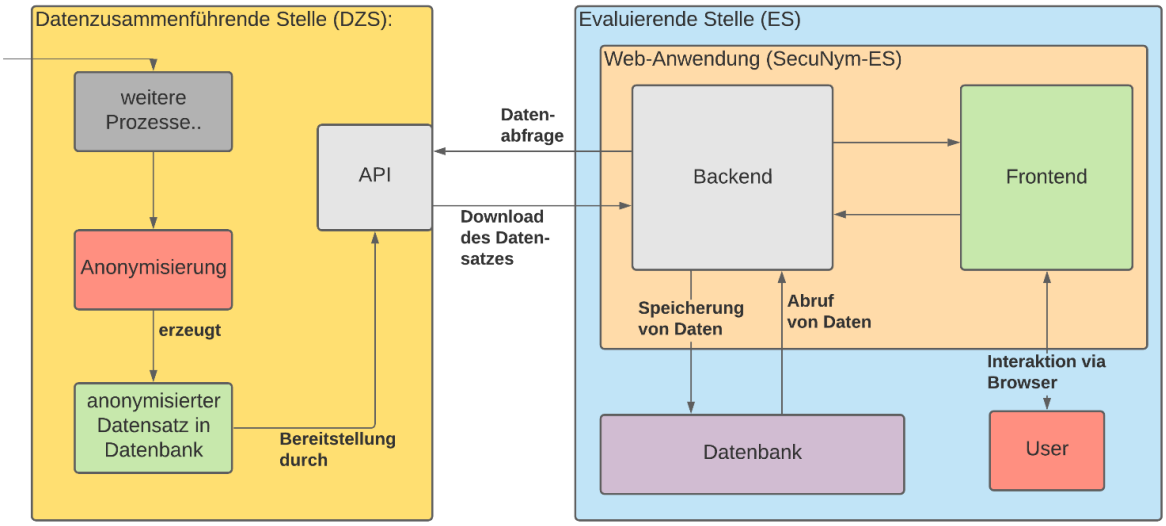


Abbildung 10: Vereinfachte Kommunikationsstruktur und Systemaufbau der ES (eigene Darstellung)

4.4.4.4 Funktionalität

Die Anwendung SecuNym-ES kann funktionell in drei Abschnitte zerlegt werden, die wiederum in Unterfunktionen differenziert werden können. Die ersten beiden Funktionen, der Abruf eines

[17] Application Programming Interface (Programmierschnittstelle)

anonymisierten Datensatzes und dessen Entschlüsselung, benötigen keine Nutzerinteraktion. Die dritte Funktion bietet den Export der entschlüsselten anonymisierten Datensätze.

Die erste Hauptfunktion ist der Abruf von anonymisierten Datensätzen von der DZS. Ein Download ist nur möglich, wenn zuvor ein valides Informationspaket über die Datenlieferung abgerufen werden konnte. Das Informationspaket enthält beschreibende Informationen zu dem zum Abruf bereitstehenden Datensatz wie unter anderem die Anzahl der Meldungen und die vorliegende Unterdrückungsrate. Darüber hinaus definiert das Informationspaket die Anzahl der zu erwartenden Datenpakete. Beim Download werden so lange Pakete abgerufen, bis die vollständige Datenlieferung übermittelt wurde. Während des Downloads werden die Pakete in die dazugehörige Datenbank gespeichert, ohne dass dabei eine Entschlüsselung durchgeführt wird.

Die zweite Hauptfunktion, die sich unmittelbar an den Download der Pakete anschließt, ist die Entschlüsselung. Die resultierenden anonymen Personendatensätze werden in eine separate Tabelle gespeichert. Sobald der Inhalt eines Pakets vollständig entschlüsselt und in der SQL-Datenbank gespeichert wurde, wird das Paket automatisch gelöscht.

Die dritte Funktion dient dem Export der anonymisierten Dateien in ein XML- oder CSV-Format. Hierfür werden ausschließlich die medizinischen Attribute der einzelnen Personen selektiert und die Reihenfolge der Datensätze bei jedem Export neu gemischt. Zusätzlich wird am Anfang der Datei das Informationspaket eingebunden, so dass der/die Anwender*in die eingesetzten Kriterien und Aggregationsstufen überprüfen kann. Der Exportprozess erstellt eine Datei, die über den Browser auf den lokalen Rechner heruntergeladen werden kann.

4.4.4.5 Umsetzung

Gemäß der vorangegangenen Beschreibung und der Darstellung in Abbildung 10 besteht SecuNym-ES aus zwei Komponenten. Beide sind in JavaScript (NodeJS und React) geschrieben worden und werden durch das BfS betrieben. Die zugehörige Datenbank ist von

der eigentlichen Anwendung separiert und wurde durch das BfS lokal eingerichtet und konfiguriert. Die Tabellen wurden über ein von Scenid UG bereitgestelltes Datenbank-Skript einmalig erzeugt.

Die UI wird durch einen Apache Tomcat Server bereitgestellt. Das zugehörige Backend läuft in einem Docker Container. Die grafische Oberfläche ist mithilfe eines Browsers ausschließlich über das interne Netzwerk des BfS erreichbar.

4.4.4.6 Ausblick

Die Entwicklung und Implementierung von SecuNym-ES ist im Rahmen der HS I durch die Firma Scenid UG und in enger Abstimmung zwischen dem BfS und dem UA LKR NRW vollständig abgeschlossen worden. Der Wartungsvertrag zwischen dem UA LKR NRW und seinem Vertragspartner Scenid UG soll in einer anvisierten HS II erneut geschlossen werden. Nachdem ein erster Auswertungsdatensatz (ohne die KVWL-Daten) in der HS I zur ES übermittelt und von dort exportiert werden konnte, sollen dem Konsortium in der HS II weitere Datensätze für die Mortalitätsevaluation zur Verfügung gestellt werden. Wie in der HS I soll weiterhin ein Datennutzungsübergangsgremium die Anonymität der zu generierenden Datensätze in beiden Modellen prüfen, wobei zu Beginn der HS II die Zusammensetzung der stimmberechtigten Vertreter*innen überprüft und bei Bedarf angepasst werden soll.

Im Verlauf der HS II wird darüber hinaus die Möglichkeit geprüft, nach Abschluss dieser Studie auch externen Forschungsnehmern die Daten bereitzustellen. Sofern eine Umsetzung für möglich erachtet wird, soll ein entsprechendes Verfahren konzipiert werden.

4.5 Technische und administrative Arbeiten an der rDZS

Die Datenlieferungen des UA LKR NRW (MSP-Teilnahme und Inzidenz- und Sterbefallmeldungen) sowie die Informationen der KVWL und KVNO werden in der rDZS

mittels Record Linkage zusammengeführt, bevor daran anknüpfend die Prozesse des Best-Of und der Anonymisierung durchgeführt werden.

4.5.1 Testläufe

Der UA LKR NRW hat während des Aufbaus der rDZS Kommunikationstests durchgeführt sowie Testdaten zur Prüfung der Prozesse verarbeiten lassen. Während der Entwicklung sind automatisierte Tests zur Überprüfung der Funktionalität aller Prozesse erstellt worden. Darüber hinaus wurden Lastentests durchgeführt, um die verschiedenen Anwendungen der DZS mit größeren Datenmengen[18] zu testen.

Die Inbetriebnahme der DZS bei der ZTG erfolgte im August 2020. Nach der Produktivschaltung wurden reale Kommunikationstests mit dem PSD und der Anwendung SecuNym-ES durchgeführt. Im weiteren Projektverlauf wurden Fehler entweder mithilfe neuer Softwareversionen eliminiert oder durch direkte Fehlerbehebungen, sogenannten Hotfixes, behoben.

4.5.2 Datenlieferung

Die erste Datenlieferung für die rDZS erfolgte vom UA LKR NRW selbst, der die nachfolgenden Meldungsarten mittels SecuNym-RT im Oktober 2020 an den PSD übermittelt hat:

- Mammographie-Screening-Teilnehmerinnen
- Sterbefälle
- Inzidenzmeldungen[19]

[18] Das Record Linkage wurde mit drei Millionen Meldungen getestet. Weitere Lastentests für das Best-Of und die Anonymisierung umfassten jeweils drei Millionen Meldungen.
[19] Meldungen zur Beschreibung des Tumors.

Daran anknüpfend hat die KVNO im November ihre erste Datenlieferung an die rDZS gesendet. Bedingt durch Konfigurationsprobleme seitens des PSD bei der KV-IT konnte dies nicht nach dem aktualisierten Zeitplan im Oktober erfolgen.

In den Daten der KVWL konnte ein hoher Anteil an Duplikaten innerhalb der zu übermittelnden Datenpakete von dem UA LKR NRW und der KVWL zu Beginn der Datenlieferung identifiziert werden. Die in der MACH II ursprüngliche berechnete Menge von ca. fünf Mio. Meldungen musste nach Prüfung durch die KVWL infolgedessen um den Faktor 10 nach oben korrigiert werden. Der UA LKR NRW und die KVWL haben nach dieser Problemidentifizierung verschiedene Verfahren sowohl softwareseitig als auch im Hause der KVWL etabliert und genutzt, um die Menge an Duplikaten vor dem Senden an die rDZS zu reduzieren. Dadurch hat sich eine Verzögerung in der Datenübermittlung ergeben, sodass die KVWL den ersten Teildatensatz erst im Dezember 2020 liefern konnte. Der gelieferte Datenumfang konnte auf die zu erwartende Menge reduziert werden und beträgt 5,4 Mio. Meldungen für den Zeitraum vom dritten Quartal in 2016 bis zum vierten Quartal in 2019.

Die KVWL hat im Anschluss an die erste Datenlieferung die Daten aus der während der MACH II durchgeführten Datensicherung geladen. Da hier die Bereinigung von Duplikaten nicht durchgeführt werden konnte, werden für die Jahre 2012 bis 2016 insgesamt 19,2 Mio. Meldungen geschickt. Zum Zeitpunkt des Starts war eine vollständige Datenlieferung im Rahmen der Projektlaufzeit nicht absehbar. Im Rahmen eines über die Projektlaufzeit hinausgehenden Betriebs der notwendigen Systeme soll die Datensicherung der KVWL vollständig zumindest an den PSD gesendet werden. Der UA LKR NRW wird die Daten so weit wie möglich prozessieren, sieht jedoch eine vollständige Datenverarbeitung erst zu Beginn einer möglichen HS II als umsetzbar.

Tabelle 4: Datenbestand in der rDZS

Meldungsart	**Anzahl**	**Eingeschlossene Datenjahre von**	**Eingeschlossene Datenjahre bis**	**Altersbereich der Frauen (in Jahren)**
Mammographie-Screening-Teilnehmerinnen	3.809.600	2005	2013	50 - 69
Sterbefälle	144.980	2005	2016	50 - 79
Inzidente Brustkrebsfälle	90.100	2005	2016	50 - 69
KVNO	4.303.339	2016	2019	50 - 79
KVWL	7.272.446	2016	2019	50 - 79

Die vorangegangene Tabelle 4 zeigt den aktuellen Bestand an Meldungen innerhalb der rDZS-Datenbank und die Zeitspanne für die einzelnen Meldungsarten, die aus eingeschlossenen Datenjahren abgeleitet werden kann. Außerdem ist der Altersbereich der Frauen ersichtlich (Hense et al., 2017):

4.6 Technische und administrative Arbeiten an der kassenbasierten Datenzusammenführenden Stelle

Die kDZS wurde zusammen mit der rDZS als zwei voneinander separat betriebene Datenbanken parallel bei der ZTG implementiert und produktiv (die kDZS ausschließlich für die Testphase) in Betrieb genommen. Innerhalb der kDZS werden, im Gegensatz zur rDZS, die folgenden Prozesse nicht durchgeführt:

- Record Linkage
- Manuelle Nachbearbeitung
- Best-Of

4.6.1 Testläufe

Der UA LKR NRW hat mit dem UA SOCIUM und dem Kompetenzzentrum für Klinische Studien Bremen (KKSB), der Vertrauensstelle des UA SOCIUM, einen Testdatenfluss in die kDZS durchgeführt, im Rahmen dessen die folgenden projektspezifischen Applikationen verwendet wurden:

- SecuNym-RT – Datenmeldetool
- SecuNym-PSS-Client – Monitoring Tool für die Überwachung der Datenverarbeitung innerhalb des PSD
- SecuNym-DCC-Client – Datenverarbeitungstool für die kDZS (und rDZS)

Für die Datenlieferung im Testlauf hat der UA SOCIUM einen Datensatz mit simulierten epidemiologischen Daten (EDAT) und einen weiteren Testdatensatz mit simulierten TU-Informationen generiert und an das KKSB übermittelt. Nach Annahme und Zusammenführung der beiden Datensätze im KKSB wurde der verknüpfte Datensatz mithilfe der Softwarekomponente SecuNym-RT weiterverarbeitet bzw. verschlüsselt, und schließlich mit den bereitgestellten und vorverschlüsselten identifizierenden Daten (IDAT-Daten) des UA LKR NRW, die ebenfalls vom UA SOCIUM an das KKSB übermittelt wurden, zusammengeführt. Anfängliche Schwierigkeiten bei der Einrichtung der korrekten Zertifikate innerhalb der Applikation SecuNym-RT konnten vom UA LKR NRW gelöst werden. Nach abschließender Datenverarbeitung wurde schließlich das überverschlüsselte Testdatenpaket an den bei der KV-IT verorteten PSD übermittelt. Daran anknüpfend konnte anhand des SecuNym-PSS-Clients eine erfolgreiche Datenverarbeitung nachgewiesen werden, bevor dann das Datenpaket mithilfe des Clients SecuNym-DCC abgerufen wurde.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Konzept mit den jeweiligen Softwarekomponenten erfolgreich in die Praxis überführt wurde und für die praktische Anwendung geeignet ist.

4.6.2 Datenlieferung

Produktive Datenlieferungen in die kDZS sind erst in einer möglichen HS II geplant.

4.7 Technische Arbeiten für den direkten Todesursachenabgleich

Im kassenbasierten Modell beinhalten die Daten der mit den UA BIPS und SOCIUM kooperierenden Krankenkassen originär keine amtlichen TU. Um den primären Endpunkt dieser Studie trotzdem evaluieren zu können, erfolgt eine indirekte Anreicherung mittels adaptiertem Gagnon-Algorithmus sowie ein direkter Abgleich mit dem UA LKR NRW, dem BKR und dem EKN (s. Kapitel 7.5). Im Folgenden werden die Arbeiten und der Datenfluss beschrieben.

4.7.1 Entwicklung und Bereitstellung eines Datenflusses

Für die technische Umsetzung des direkten TU-Abgleiches ist der UA LKR NRW verantwortlich. Zum Zeitpunkt der MACH II konnte der TU-Abgleich mithilfe von EpiCan, einem vom UA LKR NRW ehemals verwendeten Meldetool, getestet und durchgeführt werden. Bedingt durch die Gesetzesänderungen und das Inkrafttreten des LKRG NRW am 01.04.2016 (s. Kapitel 4.2) musste zunächst die in der MACH II entwickelte Umsetzungsstrategie angepasst werden, weshalb der UA LKR NRW zusammen mit dem UA BIPS, UA SOCIUM sowie dem GU einen abgewandelten Datenfluss entwickelt hat (s. Kapitel 7.5). Die Grundlage zur Umsetzung des direkten TU-Abgleichs ist seitdem nicht mehr EpiCan, sondern der vom LKR NRW zur Verfügung gestellte Coho-Client, der unabhängig von diesem Projekt vom UA LKR NRW entwickelt wurde, um auch künftig datenschutz- und gesetzeskonforme Abgleiche von Forschungsdatensätzen gegenüber dem Datenbestand des UA LKR NRW zu ermöglichen. Dabei wird der Datensatz noch auf dem Rechner der datenliefernden Einrichtung umfassend verarbeitet und unter Anwendung verschiedener Verschlüsselungsverfahren gesichert. Erst danach werden die Daten dem UA LKR NRW übermittelt.

Im Rahmen der HS I wird der Client zur Aufbereitung und Bereitstellung von Kohorten für den TU-Abgleich der Krankenkassen verwendet. Der Abgleich mit den Krankenkassen erfolgt mit dem LKR NRW, dem BKR und dem EKN. Im Rahmen der Verwendung haben die kooperierenden Krankenkassen den Coho-Client bei sich installiert und verarbeiten die spezifischen Kohorten des zugehörigen UA (s. Kapitel. 7.5).

Für das LKR NRW kann die Prozessverarbeitung standardmäßig erfolgen. Für den jeweiligen Abgleich mit den anderen beiden Registern hat der UA LKR NRW eine zusätzliche Export-Funktion innerhalb des Clients integriert, so dass die Daten in grundlegender Form verschlüsselt vorliegen. Nach einem erfolgreichen Export greifen die registerspezifischen Transportwege (s. Kapitel 7.5).

Der UA LKR NRW hat für die Übergabe von Datenlieferungen ein eigenes zugriffsbeschränktes Portal eingerichtet, in das die verschlüsselten Datensätze hochgeladen werden können. Im weiteren Verlauf durchläuft der Datensatz die standardmäßige Datenverarbeitung für kohortenbasierte Abgleiche. Nach erfolgtem Record Linkage werden die Sterbefallinformationen zusammen mit einer initial mitgeführten Kommunikations-ID an den jeweiligen UA zurückgeschickt. Weitere Informationen hierzu sind dem Kapitel 7.5 zu entnehmen.

4.8 Manuelle Nachbearbeitung und Neuronales Netz

Zur Unterstützung der manuellen Nachbearbeitung sollte ursprünglich ein neuronales Netz implementiert und trainiert werden, das Vorschläge für den/die Dokumentar*in produziert, die schließlich zu einer Reduktion der anfallenden Daten und somit zur Erleichterung der manuellen Nachbearbeitung führen. Dafür konnte bereits ein Ensemble aus Netzen innerhalb des Routinebetriebs des UA LKR NRW entwickelt werden, welches die Menge an Daten innerhalb der manuellen Nachbearbeitung deutlich gesenkt hat (s. Hense et al., 2017). Das Ziel der HS I sollte die projektspezifische Anpassung der Algorithmen sowie deren Integration und Anwendung sein. Infolge einer fehlenden Datengrundlage sowie eines Personalwechsels

und des daraus resultierenden fehlenden Fachwissens zur Anpassung, Implementierung und zum Training wurde im Studienverlauf gemeinsam vom UA LKR NRW und dem GU sowie unter Zustimmung des BfS entschieden, kein neuronales Netz zu implementieren. Stattdessen sollte ausschließlich die manuelle Nachbearbeitung verfolgt werden, deren Umfang pro Record Linkage bei fünf Prozent der zu verknüpfenden Menge erwartet wurde (s. Hense et al., 2017). Durch die bereits genannten Gründe (s. Kapitel 3.3) war erst eine späte Inbetriebnahme der ES möglich, die wiederum zur Folge hatte, dass die Datenflüsse erst zu diesem weit vorangeschrittenen Zeitpunkt des Projektes initiiert werden konnten und dabei erst ersichtlich wurde, dass entgegen der berechneten Menge an KV-Meldungen am Ende der MACH II die übermittelten Daten aufgrund einer fehlenden Vorselektion den erwarteten Umfang deutlich überschritten haben. Dies erforderte einerseits eine Anpassung der bereits entwickelten Softwarekomponenten, der angedachten Record Linkage-Verfahren. Andererseits mussten aber auch neue Ansätze für die Nachbearbeitung des Record Linkage entwickelt und gegeneinander abgewogen werden, da die manuelle Nachbearbeitung aufgrund der deutlich umfangreicheren Datenbasis und der aus den benannten Gründen weitvorangeschrittenen Laufzeit der HS I so nicht mehr umsetzbar war. Im Zuge dessen hat der UA LKR NRW mehrere Lösungswege mit dem GU besprochen, um die resultierende Datenmenge zu reduzieren und so eine Nachbearbeitung vornehmen zu können. Dabei wurde eine nachträgliche Anwendung verschiedener Maßnahmen auf die Menge an Daten innerhalb des Graubereichs als möglich angesehen. Die jeweiligen Verfahren zur Reduktion der Datenmenge sind:

- Implementierung eines Regelwerks zur Anwendung auf Meldungen, die nach durchgeführtem Record Linkage in die manuelle Nachbearbeitung überführt werden würden.
- Implementierung einer Stichprobenanalyse zur optimalen Einstellung der Grenzen.

Der Lösungsansatz des Regelwerks sieht die Hinzunahme von Werten aus Meldungen vor, die bisher nicht für das Record Linkage genutzt werden. Da angenommen wird, dass im Vergleich zu jüngeren Frauen ein Umzug im Alter der anspruchsberechtigten Frauen weniger

wahrscheinlich ist, wird ein Fokus auf die jeweiligen “Straßenteile“ (Tabelle 1) sowie die Hausnummer gelegt. Das LKR NRW ist das einzige epidemiologische Krebsregister in Deutschland, welches Straßennamen als Teile innerhalb ihres Datenbestands vorliegen hat, wenn auch entschieden wurde, die Straßenteile nicht in das standardisierte probabilistische Record Linkage-Verfahren aufzunehmen.

Im weiteren Verlauf der HS I hat der UA LKR NRW zur Reduktion des Graubereichs fünf Regeln abgeleitet, wonach zwei Meldungen miteinander verknüpft werden, sofern eine der fünf Regeln gültig ist. Die jeweiligen Regeln sind so konzipiert, dass Vergleiche auf die grundsätzlichen Record Linkage-Attribute durchgeführt werden. Als zusätzliche Information werden der erste Straßenteil und die zugehörige Hausnummer ebenfalls betrachtet. Bei Nicht-Übereinstimmung spezieller Felder, zum Beispiel der Phonetische Codes des Vornamens oder des Nachnamens, wird die Meldung dennoch der Person zugeordnet, sofern alle weiteren Felder, inklusive Straßenteil und Hausnummer, übereinstimmen.

Das Regelwerk ist in der aktuellen Form konservativ ausgelegt. Trotz der Implementierung kann ein Überschreiten der Anzahl der in vertretbarer Zeit zu verarbeitenden Meldungen, die manuell nachbearbeitet werden müssen, nicht ausgeschlossen werden.

Neben diesem quantitativen Merkmal ist auch der verfügbare Informationsgehalt von Bedeutung. Anders als im Krebsregister selbst, in dem die medizinischen Informationen vollständig im Klartext vorliegen, sind alle Informationen im Projekt nur in verschlüsselter Form verfügbar. Dadurch ist der dazugehörige Informationsgehalt sehr gering, insbesondere im mittleren bis unteren Bereich des zu verarbeitenden Graubereichs, in der das Übereinstimmungsgewicht immer weiter abnimmt. Bedingt durch einfache Schreibfehler, z.B. im Namen oder dem Wohnort, können bereits niedrigere Übereinstimmungsgewichte resultieren. In der Summe können diese Fehler dazu führen, dass zusammengehörige Meldungen nicht zu einer Person zugeordnet werden. Eine Kontrolle solcher Schreibfehler ist bei vollverschlüsselten Datensätzen grundsätzlich nicht möglich, wodurch auch ein*e medizinische*r Dokumentar*in keine Differenzierung zwischen Schreibfehler oder tatsächlich

anderen Namen durchführen kann. Zwar wird im Rahmen des Datenlieferungs-Tools SecuNym-RT innerhalb einer Plausibilisierung eine Prüfung auf die Schreibweise durchgeführt, jedoch muss die Richtigkeit und Kontrolle beim jeweiligen DH weiterhin vorausgesetzt werden. Daraus folgt, dass ein* medizinische*r Dokumentar*in grundsätzlich, innerhalb der projektbezogenen manuellen Nachbearbeitung nur durch Prüfungen auf Gleichheit eine Entscheidung treffen kann. Statistische Einflüsse, wie zum Beispiel das Vorkommen der Gemeindekennziffer oder die Häufigkeit der Ausprägung des Namens, werden bereits im Record Linkage berücksichtigt und können daher nicht als zusätzliche Information von dem/der Dokumentar*in verwendet werden.

In Absprache mit dem GU wurde die ausstehende Menge der innerhalb der manuellen Nachbearbeitung nachzubearbeitenden Meldungen daher beziffert und für weitere Auswertungen innerhalb der HS I ausgeschlossen. Es wurde zudem nach Abschluss des Record Linkages in HS I in einem wissenschaftlichen Treffen zwischen UA LKR NRW und GU unter Beteiligung der Domänenexperten (Sebastian Bartholomäus, Volker Krieg, Sven Eppe, Andreas Stang auf Seiten des LKR NRW; Hans-Werner Hense, André Karch auf Seiten des GU) evaluiert, inwiefern eine manuelle Nachbearbeitung – wie im Rahmen der MACH II angedacht – bei der vorliegenden Datenstruktur und dem vorliegenden Informationsgehalt überhaupt sinnvoll ist. Hierbei wurde ein Konsensus dahingehend erzielt, dass eine klassische manuelle Nachbearbeitung aufgrund der Vollverschlüsselung des Datensatzes und der Verteilung der im Graubereich liegenden Matches des Record Linkages nicht zielführend sein wird. Es wird folgerichtig empfohlen, in HS II auf eine manuelle Nachbearbeitung zu verzichten und ein adaptiertes regelbasiertes Verfahren zur Auflösung der unsicheren Matches (einschließlich der aus HS I ausstehenden Menge) zu etablieren. Die Prozesse hierbei, die aus zeitlichen Gründen nicht vollständig in der HS I implementiert werden konnten, sollen nach Abschluss dieser Studienphase, spätestens zu Beginn der HS II umgesetzt werden. Sensitivitätsanalysen, bei denen die durch den erweiterten regelbasierten Ansatz zustande kommenden Matches ausgeschlossen werden, können dabei helfen, den Einfluss dieses Ansatzes auf die Effektschätzer der primären Auswertung zu evaluieren.

5. Qualitätssicherung

In diesem Vorhaben werden verschiedene Maßnahmen umgesetzt, die die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in Bezug auf den Projektfortschritt, die Softwarekomponenten sowie insbesondere die entstehenden Datensätze und Auswertungen sicherstellen sollen und im Folgenden kurz beschrieben werden.

Für das zentrale Projektmanagement durch den GU wurde ein Qualitätssicherungsplan umgesetzt. Dabei wurden u.a. durch die fortlaufende Evaluation der Zeitpläne und das engmaschige Berichtswesen die Projektfortschritte überprüft und mit Zielerreichungsgraden beziffert. Auch eine Überwachung der Kostenpläne hatte zum Ziel, eine möglicherweise notwendige Anpassung frühzeitig beim Auftraggeber zu beantragen, um so die Verfügbarkeit finanzieller Mittel über die gesamte Laufzeit der HS I sicherstellen zu können. Darüber hinaus sind verschiedene Prozesse mit Hilfe von Standardarbeitsanweisungen (SOPs) standardisiert worden, um eine gleichmäßige Qualität in den Arbeiten zu gewährleisten. Durch den GU wurden zudem projektspezifische zentrale Datenschutzschulungen für alle UA in regelmäßigen Abständen umgesetzt.

Der UA LKR NRW und seine Vertragspartner haben in der Entwicklung und Umsetzung der Software SecuNym verschiedene Maßnahmen ergriffen, um die Qualität zu kontrollieren und die IT-Sicherheit zu gewährleisten. Eine Auflistung kann der Anlage 5 entnommen werden.

Für die Generierung wissenschaftlich fundierter Erkenntnisse sind qualitätsgesicherte Forschungsdaten von zentraler Bedeutung (Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisation, 2010). Wie bereits beschrieben, werden Sekundärdaten in den dargestellten Modellen von den verschiedenen DH (KK, Krebsregister, KVen, MSE) zur Verfügung gestellt, die von den zuständigen UA aufbereitet und in das Ressortforschungsvorhaben eingespeist werden. Zur Effizienzsteigerung sowie zur Gewährleistung einer angemessenen Ergebnisqualität werden dabei verschiedene projektspezifische Maßnahmen ergriffen, zu denen beispielsweise Doppelprogrammierungen (sofern möglich) und die Erstellung von Statistischen Analyseplänen (SAPs) zählen, die detaillierte Beschreibungen u.a. zur Datenaufbereitung und

Datenauswertung umfassen. Des Weiteren werden die projektspezifischen Arbeiten durch eine Vielzahl an institutsbezogenen und somit projektunabhängigen Qualitätssicherungsmaßnahmen ergänzt, die wiederum zu einer umfassenden Sicherung der Datenqualität beitragen.

Darüber hinaus werden qualitätssichernde Maßnahmen zur Gewährleistung der Qualität der Auswertungen umgesetzt, die über die Formulierung von SAPs und Datenmanagementplänen (DMPs) hinausgehen. So wurde im kassenbasierten Ansatz ein UA-übergreifendes Auswertungskonzept entwickelt, um die Einheitlichkeit in der Auswertung und damit die Prozessqualität sicherzustellen. Im bevölkerungsbasierten Modell findet ein engmaschiger Austausch zwischen dem UA LKR NRW und dem GU statt, der die bestmögliche Weiterentwicklung des Durchführungskonzeptes zum Ziel hat und somit ebenfalls zur Sicherstellung der Ergebnisqualität beiträgt.

6. Daten-, Prozess- und Auswertungsaudits

In der HS sollten Daten-, Prozess- und Auswertungsaudits von einem vom Auftraggeber und Forschungsnehmer unabhängigen Expertengremium durchgeführt werden, um die Datenhaltung und die Auswertungskriterien dieses Forschungsvorhabens zu evaluieren. Dies hat zum Ziel, die Qualität zu sichern sowie die nationale und internationale Akzeptanz der Ergebnisse der Mortalitätsevaluation zu erhöhen.

Im Rahmen der HS I sollten primär die in der MACH I und MACH II technisch-organisatorisch entwickelten Datenmodelle in einen Routinebetrieb überführt werden, um fortan eine kontinuierliche Datensammlung und -haltung gewährleisten zu können (s. Kapitel 1.2). Aus diesem Grund sollte der Schwerpunkt der zu zwei Zeitpunkten umzusetzenden Audits in dieser Studienphase auf der Datenhaltung und den -flüssen liegen. Das Vorhaben wurde vom BfS öffentlich ausgeschrieben, woraufhin im März 2020 das IMIBE des Universitätsklinikums Essen den Zuschlag auf das eingereichte Angebot erhalten hat. Die Arbeiten gliedern sich in zwei Arbeitspakete, aus denen die Anforderungen zur Planung, Durchführung und Aufarbeitung des ersten und zweiten Audits hervorgehen.

6.1 Durchführende Institution

Das IMIBE wurde von Herrn Univ.-Prof. Dr. H. G. Schmitt in 1974 unter dem Namen „Institut für Biostatistik und Dokumentation“ gegründet und ist 1977 zum „Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik“ unbenannt worden. Mit seiner Berufung im Jahr 1994 hat Herr Univ.-Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel die Leitung des Institutes übernommen, das seither den Namen IMIBE trägt (IMIBE, o.J.a). Seit 2019 wird das IMIBE von Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Stang geleitet (IMIBE, o.J.b).

Das Institut ist in den Fachdisziplinen der medizinischen Informatik, der Biometrie und der Epidemiologie sowohl in der Lehre als auch in der Forschung tätig. So erfolgt in der medizinischen Informatik eine Beteiligung an der Patientenversorgung im Universitätsklinikum

Essen. Mit der Biometrie soll ein methodischer Transfer in klinische und grundlagenorientierte Forschergruppen des Klinikums erfolgen und im Arbeitsfeld der Epidemiologie wird primär die klinische Epidemiologie sowie die Untersuchung von Risikofaktoren priorisiert (IMIBE, o.J.a.).

Die Verantwortung für die sachgemäße Umsetzung obliegt Herrn Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel. Frau Dr. med. Katrin Schuldt ist als Projektkoordinatorin in dieses Vorhaben involviert, im Zuge dessen sie für die Vorbereitung und Nachbereitung der Audits zuständig war und im engen Austausch mit dem BfS und dem GU stand. Neben Herrn Prof. Dr. Jöckel und Frau Dr. Katrin Schuldt hat an den Audits auch Frau Lütke-Brintrup, eine erfahrene medizinische Dokumentarin, teilgenommen und das Protokoll geführt.

6.2 Verfahren

Zur Einarbeitung der Auditoren in das Projekt erfolgte zu Beginn eine Bereitstellung von projektbezogenen Grundlagendokumenten (z.B. projektspezifisches Datenschutzkonzept) durch den GU in Absprache mit den drei UA BIPS, SOCIUM und LKR NRW. Der vierte UA ADT wurde nicht auditiert, da in dem dazugehörigen Ansatz zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Audits noch keine projektspezifischen Daten vorlagen. Nach Durchsicht der zur Verfügung gestellten Unterlagen fanden mehrfach bilaterale sowie multilaterale Gespräche des IMIBE mit dem BfS, dem GU und den einzelnen bzw. mit allen drei UA statt. Dabei wurden inhaltliche Rückfragen seitens des IMIBE besprochen sowie die Bereitstellung weiterer Informationen durch den GU und den UA abgestimmt, um den Schwerpunkt der Audits zu spezifizieren.

Entgegen der ursprünglichen Ausrichtung der ersten Audits wurde im Prozess zwischen dem BfS und dem IMIBE beschlossen, kein Daten-, Prozess- und Auswertungsaudit im strengeren Sinne durchzuführen, sondern den Status Quo[20] zu erheben. Dabei wurden vorrangig die Projektfortschritte, die Qualitätssicherungsmaßnahmen und die Einhaltung des Datenschutzes

[20] Die Feststellung des Status Quo entspricht im engeren Verständnis keinem Audit. Es wird aber konsequenterweise weiterhin als Audit bezeichnet.

auditiert. Infolge der SARS-CoV-2-Pandemie wurden alle Audits per Videokonferenz durchgeführt, wobei der GU an allen Auditterminen teilgenommen hat (Tabelle 5). Neben Herrn Univ.-Prof. Dr. Jöckel und Frau Dr. Schuldt war seitens des IMIBE Frau Lütke Brintrup anwesend, die die Protokollführung übernommen hat.

Die Auditierungen erfolgten im September 2020 (Tabelle 5) gemäß einem einheitlichen Ablaufplan. Die einzelnen UA und der GU haben dabei in Vorbereitung auf die Termine eine Präsentation erstellt, die differenziert nach den bereits genannten Themenkomplexen (s.o.) vorgestellt wurde. Insbesondere am Ende eines Themenkomplexes wurden weitere Fragen an den GU bzw. an den jeweiligen UA gerichtet, die dann besprochen und diskutiert worden sind. Im weiteren Verlauf fand ein erster Austausch über das zweite Audit statt, wobei eine mögliche Terminierung und Ausgestaltung besprochen wurde, bevor ein abschließendes Fazit gezogen wurde.

Tabelle 5: Übersicht über die Audittermine

Termin	**Audit**
04.09.2020	UA SOCIUM
16.09.2020	GU
17.09.2020	UA BIPS
21.09.2020	UA LKR NRW und dessen Vertragspartner KV-IT und ZTG

6.3 Ergebnisse

Nach dem ersten Audit wurden die einzelnen Auditberichte durch das IMIBE angefertigt und mit dem jeweiligen auditierten Partner nach dessen Ergänzung und Anpassung konsentiert. In Zusammenarbeit mit dem GU und den einzelnen UA wurde dafür auch die Beantwortung des vom IMIBE entwickelten Fragenkataloges finalisiert. Die abschließenden Diskussionspunkte wurden in einer gemeinsamen Videokonferenz mit den Auditoren, dem BfS und dem WB sowie dem GU und den UA im Januar 2021 besprochen, nachdem die Ergebnisse durch die Auditoren vorgestellt wurden.

Als Auditkriterien wurden die Leitlinien und Empfehlungen zur „Sicherung der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP)“, sowie der „Guten Praxis Sekundärdatenanalyse“ (GPS) verwendet. Die Bewertung der Auditbeobachtungen erfolgte in Anlehnung an die Definitionen der EMA GCP Inspectors Working Group vom 1. Dezember 2014 (EMA/INS/GCP/46309/2012). Im Rahmen des Audits wurden keine kritischen Beobachtungen, eine schwerwiegende und 15 geringfügige Beobachtungen[21] gemacht. Insgesamt haben die Auditoren zu den einzelnen Beobachtungen eine jeweilige Empfehlung unterbreitet, die zu einer weiteren Qualitätssicherung im Vorhaben beitragen sollen. Der GU und die UA haben diese sofern möglich noch im weiteren Verlauf der HS I aufgegriffen und umgesetzt. Nach der Vorhabenlaufzeit der HS I wurde eine zweite Auditierung durchgeführt, welche neben der Überprüfung der umgesetzten Empfehlungen des ersten Audits auch eine Überprüfung der Funktionsweise der technischen Softwarekomponenten zum Ziel hatte. Die Ergebnisse beider Audits werden vom BfS in Form eines Abschlussberichts zum REFOPLAN-Vorhaben 3619S42460 veröffentlicht.

[21] Mehrfachfeststellungen unterschiedlicher UA und des GU sind als eine Beobachtung gezählt worden.

7. Modell GKV-Daten: BIPS und SOCIUM

Das Modell GKV-Daten wird von den UA BIPS und SOCIUM umgesetzt. Ein Ziel des Modells ist es, die Routinedaten der beteiligten Krankenkassen durch den jeweiligen UA BIPS bzw. SOCIUM aufzubereiten und über Abgleiche mit Daten epidemiologischer Krebsregister (dem LKR NRW, dem BKR und dem EKN) mit Informationen zur TU anzureichern. Ergänzend zu dieser direkten Anreicherung mit TU erfolgt eine indirekte TU-Anreicherung mithilfe eines in Anlehnung an einen von Gagnon et al. (2006) entwickelten Algorithmus. Das Modell umfasst deutschlandweit alle anspruchsberechtigten Versicherten der beteiligten Krankenkassen. Die Auswertungen des Modells können unter Nutzung der gesamten verfügbaren Detailtiefe bei den UA BIPS (BIPS-Datensatz, bestehend aus Routinedaten der AOK Bremen/Bremerhaven, AOK Niedersachsen, hkk, DAK und TK) und SOCIUM (SOCIUM-Datensatz, bestehend aus Routinedaten der BARMER) vorgenommen werden.

Darüber hinaus können in der ES auf Basis der verschlüsselt vorliegenden Daten aller anspruchsberechtigten Frauen der teilnehmenden Krankenkassen anonymisierte Auswertungen durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um kMDS von Kernvariablen, der in einer kDZS vorgehalten wird. Der kMDS enthält demografische Daten (Alter, Geschlecht, Landkreis) und Informationen zu Versicherungszeiten (mögliche Beobachtungszeit), Teilnahme am Mammographie-Screening, Brustkrebsdiagnosen und zur Todesursache (differenziert nach C50, C97 (Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen) und andere, Tabelle 6). Das zugehörige Konzept wurde in der MACH I und MACH II entwickelt und vom BfDI positiv geprüft. Das zugehörige Datenschutzkonzept für die ES wurde innerhalb der HS I durch den GU und den UA LKR NRW revidiert und erneut durch den amtierenden BfDI geprüft, der keine Einwände erhoben hat. Der vergröberte Datenfluss des Modells GKV-Daten ist im rechten Arm der Abbildung 11 dargestellt.

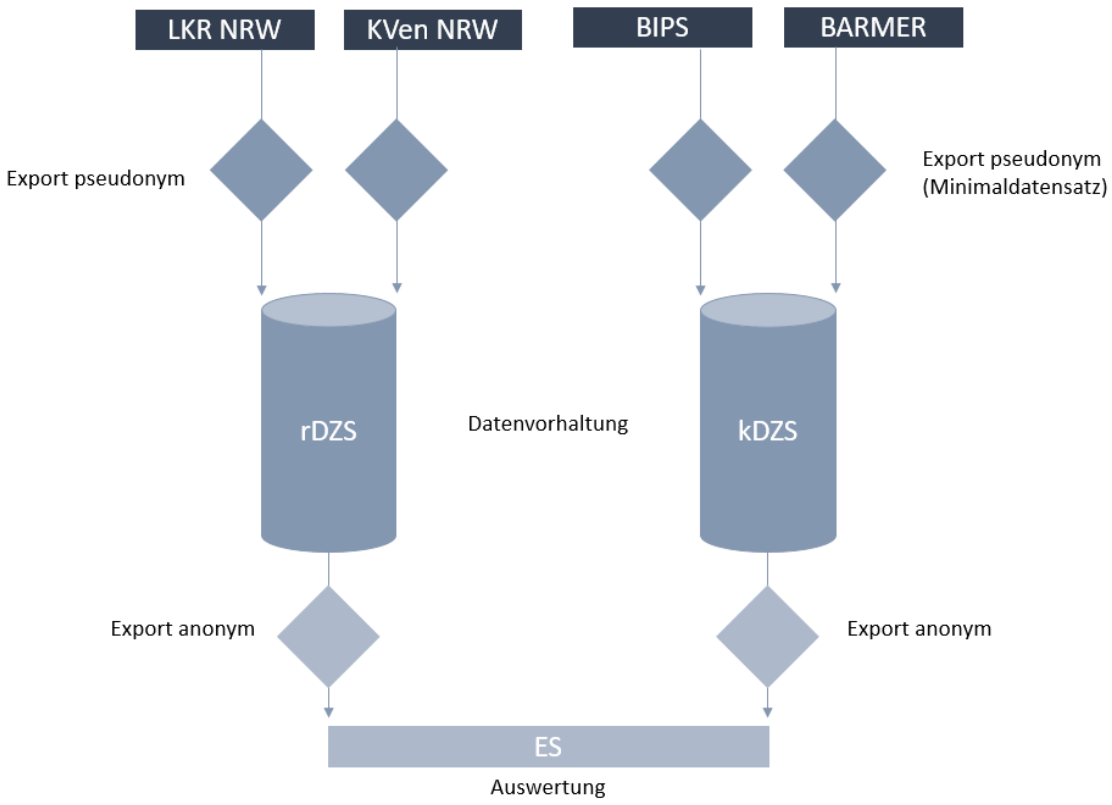


Abbildung 11: Datenfluss für anonymisierte Auswertungen in den Modellen der epidemiologischen Krebsregisterdaten (links) und GKV-Daten (rechts)

7.1 Zugangsmodelle BIPS und SOCIUM für GKV-Daten

Die Projektmitarbeiter*innen des BIPS und SOCIUM haben – jeweils getrennt – Zugriff auf pseudonymisierte Routinedaten der jeweils kooperierenden gesetzlichen Krankenkasse(n).

Die von den Kassen bereitgestellten Informationen enthalten Stammdaten zu den Versicherten (u. a. Alter, Geschlecht, Versicherungszeiten, Wohnregion), Informationen zu ambulanten und stationären Diagnosen sowie Informationen zur ambulanten und stationären Versorgung (inklusive Screeningmaßnahmen).

Das Modell GKV-Daten bietet die Möglichkeit zur Auswertung von Kassendaten, die mit Informationen zur TU angereichert wurden. Die pseudonymisiert vorliegende Datenbasis wird dafür von den UA BIPS und SOCIUM räumlich getrennt aufbereitet (HS I) und ausgewertet (HS II).

Darüber hinaus können in der ES auch kassenübergreifende anonymisierte Datensätze für die Auswertungen auf Grundlage der kMDS abgerufen werden (Abbildung 12). In diesen Minimaldatensätzen werden durch vorabdefinierte Variablen (Tabelle 6) spezifische Informationen einschließlich der ergänzten TU-Informationen aus dem Model GKV-Daten eingeschlossen.

Tabelle 6: Informationen im kassenbasierten Minimaldatensatz

Nr.	Variable	Spezifikation	Format
1	Komm_ID	**Identifikator** zum Linkage mit den IDAT, fortlaufende Nummer	(numerisch)
2	BIRTH_YEAR	**Geburtsjahr**, vierstellig	JJJJ
3	KS	**Kreisschlüssel (5-stellig)** des letzten bekannten Wohnortes	(alphanumerisch)
4	ENTRY_DAT	**Jahr und Monat** der frühestmöglichen MSP-Teilnahme mit erfüllten Einschlusskriterien (anspruchsberechtigtes Alter, keine Brustkrebsprävalenz in 2 Jahren durchgehend versicherter Vorlaufzeit (Lücken von bis zu 28 Tagen in Versicherungsperioden werden toleriert))	JJJJMM
5	EXIT_DAT	**Jahr und Monat** des Endes der durchgehenden Versicherungsperiode ab ENTRY_DAT (Lücken von bis zu 28 Tagen in Versicherungsperioden werden toleriert, für Follow-Up-Zwecke auch über das anspruchsberechtigte Alter hinaus)	JJJJMM
6	CAUSE_EXIT	**Grund für Ende** der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT) **1 = Tod nach Information der Krankenkasse** **0 = anderer Grund** (z.B. Zensierung, Austritt aus der Versicherung, Versicherungslücke >28 Tage)	(numerisch)
7	DEATH_EKR	(bei Verstorbenen) **amtliche Todesursache** (vergröbert; individuell zugeordnet über Linkage mit Mortalitätsstatistik)	(numerisch)

Nr.	Variable	Spezifikation	Format
		1 = Todesursache C50 (ICD-10-GM Diagnose**)** **2 = Todesursache C97** (ICD-10-GM Diagnose) **0 = andere Todesursache** **“99“ = nicht verstorben nach CAUSE_EXIT** oder **kein Linkage**	
8	DEATH_GAGNON	(bei Verstorbenen) **Todesursache Brustkrebs** (modifizierter Algorithmus nach Gagnon et al.) **1 = verstorben an Brustkrebs** **0 = andere Todesursache** **“99“ = nicht verstorben nach CAUSE_EXIT**	(numerischAnlag)
9	SCREEN_FIRST	**Zeitpunkt** (Jahr und Quartal) **der ersten** erfolgten **Screening-Mammographie** (mit der Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahme) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)
10	SCREEN_LAST	**Zeitpunkt** (Jahr und Quartal) **der letzten** erfolgten **Screening-Mammographie** (mit der Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahme) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)
11	SCREEN_ALL	**Anzahl** der erfolgten **Screening-Mammographien** (mit Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahmen; die Gebührenziffer wird pro Person pro Quartal nur einmal berücksichtigt) in der durchgehenden Versicherungs-periode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	(numerisch; leer wenn nicht stattgefunden)
12	DIAG_C50	**Zeitpunkt** (Jahr und Quartal) **der ersten** dokumentierten ambulanten (Diagnosesicherheit = gesichert) oder stationären (Hauptentlassungs-/Nebendiagnosen) **C50x ICD-10_GM Diagnose** (= invasives Mammakarzinom) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)

Nr.	Variable	Spezifikation	Format
13	DIAG_D05	**Zeitpunkt** (Jahr und Quartal) **der ersten** dokumentierten ambulanten (Diagnosesicherheit = gesichert) oder stationären (Hauptentlassungs-/Nebendiagnosen) **D05x Diagnose** (= in-situ Karzinom der Mamma) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)
14	PS	**Propensity Score** wird zu einem späteren Zeitpunkt definiert und erst mit späteren Datenlieferungen übermittelt	(numerisch)

Anmerkung:

Wenn Informationen fehlen oder Ausprägungen nicht zutreffen (z.B. DEATH_EKR bei nicht Verstorbenen) wird die Ausprägung der entsprechenden Variablen auf 99=Missing gesetzt.

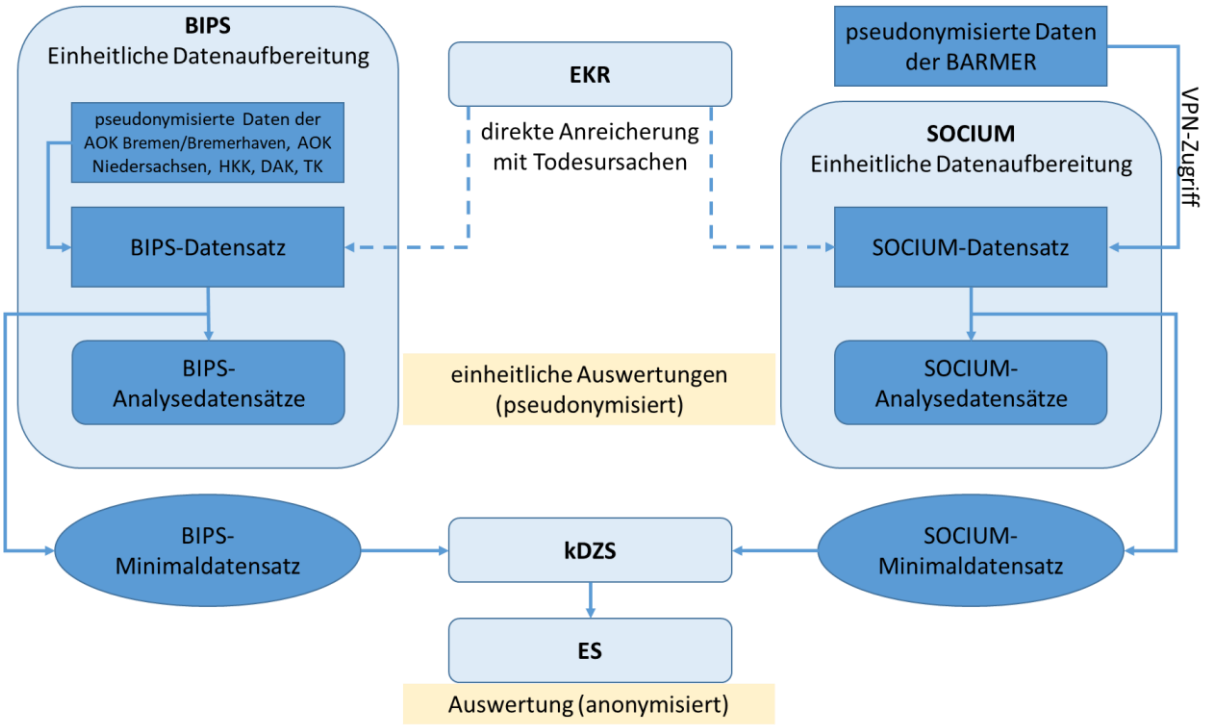


Abbildung 12: Datenflüsse im Modell GKV

kDZS: Kassenbasierte Datenzusammenführende Stelle,

ES: Evaluierende Stelle

EKR: Epidemiologische Krebsregister

Die Details zu den unterschiedlichen Zugangsmodellen für die UA BIPS und SOCIUM werden im Folgenden kurz dargestellt:

Im Datenzugangsmodell BIPS stellen fünf im Vorhaben kooperierende Kassen (TK, DAK, hkk, AOK-NI, AOK-HB) pseudonymisierte Leistungsdaten zur Nutzung bereit. Die rechtliche Grundlage für diese Nutzung bilden die Genehmigungen der Kassen sowie der zuständigen Behörden gemäß § 75 SGB X. Die Leistungsdaten werden von den Kassen über eine Vertrauensstelle (Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht (IGMR), Universität Bremen) an den UA BIPS übermittelt. Die Übermittlung von Leistungsdaten erfolgt sukzessive je Datenjahr. Im Rahmen dieser Mortalitätsevaluation können beim UA BIPS die Datenjahre 2004 bis 2018 genutzt werden. Beim UA BIPS werden die Einzellieferungen zu einem Gesamtdatensatz (bestehend aus mehreren relational verknüpften Tabellen) zusammengeführt. Die einzelnen Schritte bei der Datenaufbereitung umfassen:

1. Extraktion der Sozialdaten aus dem EDV-System einer Kasse entsprechend einem spezifizierten Schema
2. Vergröberung und Pseudonymisierung der Daten
3. Prüfung der Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität
4. Standardisierung der Daten und Zusammenführung der Daten verschiedener Kassen und Berichtsjahre
5. Erstellung eines Snapshots der Datenbank (=momentanes Abbild der Datenbank)
6. Aufbereitung der relational zu verknüpfenden Informationen der Sozialdaten
7. Selektion der Studienkohorte gemäß den Einschlusskriterien

Der Arbeitsschritt 2 wird in der Vertrauensstelle durchgeführt. Die Arbeitsschritte 3 bis 7 werden beim UA BIPS in den Bereichen Datenmanagement und Datenanalyse durchgeführt.

Der UA SOCIUM hat über das kasseneigene W-DWH der BARMER Zugriff auf pseudonymisierte Abrechnungsdaten der BARMER. Der Zugriff ist mehrfach passwortgesichert und über eine Datennutzungsvereinbarung für die HS geregelt. Die pseudonymisierten Daten befinden sich zu keinem Zeitpunkt im Besitz des UA SOCIUM und

können nur durch die BARMER aus dem BARMER W-DWH exportiert werden (s. Kapitel 7.4). Eine Re-Identifikation der Versicherten ist ausschließlich durch die BARMER über ein Versichertenpseudonym möglich. Aus den im BARMER W- DWH vorliegenden relationalen Datentabellen mit allen Versicherten wurden die für das Projekt vom UA SOCIUM benötigten Daten selektiert, aufbereitet und separat im Warehouse gespeichert.

7.2 Genehmigungsprozesse

GKV-Daten und Todesursacheninformationen sind sensible Daten, weshalb die Haltung und Nutzung dieser Daten an rechtliche Vorgaben gebunden ist. In der praktischen Umsetzung einer Haltung/Nutzung sind die jeweils beteiligten Institutionen (und hier speziell die Datenhalter) zur Einhaltung dieser Vorgaben verpflichtet.

Für die Nutzung der Daten in diesem Projekt werden im Rahmen der rechtlichen Vorgaben für Forschungsvorhaben bestehende Möglichkeiten genutzt. Da solche Forschungsvorhaben jeweils ein Novum in der Nutzung der Daten darstellen, sind diese Möglichkeiten nicht im Einzelnen per se gesetzlich geregelt. Allerdings sind hier hinsichtlich Zweck und Art der Nutzung und Datenschutz bestimmte Kriterien bzw. Rahmenvorgaben einzuhalten. Dies bedingt zum einen, dass die im konkreten Fall Daten-haltenden (und im Projekt kooperationsbereiten) Institutionen prüfen müssen, ob sie sich bei der spezifizierten Nutzung in den für sie geltenden rechtlichen Vorgaben bewegen, um dann ihrerseits eine entsprechende Genehmigung erteilen zu können, und zum anderen, dass die für die jeweiligen Daten-haltenden Institutionen zuständigen Aufsichtsbehörden Genehmigungen erteilen müssen (letzteres ist dabei z.T. explizit an bestimmte Teilprozesse einer Datennutzung gebunden). Für die im Vorfeld dieser Genehmigungen durchzuführenden Prüfungen müssen im Detail Zweck und Art der Nutzung und Haltung der Daten spezifiziert, die nutzenden bzw. im etwaigen Datenfluss beteiligten Institutionen festgelegt sowie die Nutzungsdauer und etwaige Löschfristen für die Daten definiert sein. Zusätzlich muss ein positiv bewertetes Datenschutzkonzept vorliegen.

Für die Darstellung der im Rahmen des GKV-Modells für das Projekt durchzuführenden Genehmigungsprozesse wurde im Folgenden zur Übersichtlichkeit eine Trennung auf Basis der praktischen Umsetzung der Datennutzung vorgenommen. So wird deutlich, für welche Umsetzung projektrelevanter Arbeiten welche Genehmigungen einzuholen sind bzw. welche Institutionen im jeweiligen Genehmigungsprozess maßgeblich sind. Zudem sind je nach Datenzugangsmodell unterschiedliche Vorgehensweisen notwendig. Betrachtet wird zunächst die generelle Nutzung der GKV-Daten durch die UA BIPS und SOCIUM für das Projekt (Abschnitt 7.2.1), wobei die Kassen als primäre Datenhalter im Vordergrund stehen. Ein weiterer Aspekt stellt die Nutzung von amtlichen Todesursachen dar (Abschnitt 7.2.2). Dabei fungieren die kooperierenden Krebsregister als primäre Datenhalter. Bei der Anreicherung der GKV-Daten mit amtlichen Todesursachen über Abgleiche mit den Krebsregistern sind Übermittlungen von Sozialdaten notwendig. Hier bilden die UA und die Kassen Ausgangspunkte für Datenflüsse, die z.T. behördlich genehmigt werden müssen (Abschnitt 7.2.3). Die Übermittlung an eine kDZS stellt dann noch einen Spezialfall dar (Abschnitt 7.2.4). Zum einen werden hier an die UA übermittelte sensible Daten erneut weitergegeben, zum anderen ist die kDZS zwar eine Daten-haltende aber nicht die diese Daten im Weiteren nutzende Institution. Letzteres bedeutet auch, dass weder die eigentlichen Nutzer, das Rahmenprozedere für die Weitergabe an die möglichen Nutzer sowie Zweck und Art der Nutzung aktuell spezifiziert sind. Diese Punkte betreffen einen weiteren Aspekt. Unter Umständen müssen für die Nutzung der in der kDZS vorliegenden Informationen über die ES durch Forschungsnehmer (Abschnitt 7.2.5) im Einzelfall Genehmigungen erteilt werden, da hier wiederum (je nach Einschätzung der zuständigen Behörde) eine Übermittlung von Sozialdaten erfolgen würde.

7.2.1 Nutzung der GKV-Daten

Aufgrund der unterschiedlichen Zugangsmodelle für die UA BIPS und SOCIUM sind für die Nutzung der Kassendaten für beide Institutionen verschiedene Genehmigungsprozesse notwendig. Diese sind im Folgenden kurz dargestellt.

Im Datenzugangsmodell BIPS müssen vor Übermittlung von Sozialdaten an den UA BIPS für jede Kasse separat Genehmigungen der Kasse und der zuständigen Behörde (BAS, entsprechende Landesbehörden für Bremen und Niedersachsen) vorliegen. Die Genehmigungen spezifizieren den Zweck und die Dauer der Nutzung, die übermittelten Datenjahre, den Umfang der übermittelten Informationen und die Löschfristen. Die Grundlagen für die Genehmigungen sind ein Datenschutzkonzept und ein projektspezifisches Studienproposal. Im Verlauf der HS I trat die EU-DSGVO in 2018 verbindlich für die EU-Mitgliedstaaten in Kraft, und es erfolgten Änderungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Das Datenschutzkonzept sowie das Studienproposal wurden an die neuen Vorgaben angepasst. Die aus diesen Änderungen resultierenden Genehmigungsprozesse wurden durchgeführt. Weiterhin wurde spezifisch für die DAK die noch notwendige Genehmigung für eine zeitliche Nutzungserweiterung ihrer Daten eingeholt. Das aktuelle Datenschutzkonzept ist mit dem BfDI und dem damaligen Bundesversicherungsamt (BVA) (jetzigen BAS) abgestimmt sowie vom BfDI positiv bewertet worden. Für die mit dem BIPS kooperierenden Kassen erlauben die jetzt vorliegenden Genehmigungen eine aktive Nutzung der Kassendaten im Rahmen des Vorhabens bis zum 31.12.2023. Die zusätzlich für Nutzungserweiterungen erforderlichen Genehmigungen liegen für weitere Abgleiche zur Anreicherung der Kassendaten mit amtlichen TU für zwei Kassen sowie generell für eine Übermittlung an die kDZS noch nicht vor (s. Kapitel 7.2.3, 7.2.4, 7.5.3).

Für die Nutzung der Kassendaten im Rahmen des Vorhabens hat der UA SOCIUM mit der BARMER eine Datennutzungsvereinbarung geschlossen. Diese Vereinbarung gilt für die gesamte HS und definiert den Zweck und die Dauer der Nutzung sowie den Umfang der bereitgestellten Informationen und der Datenjahre für die zugriffsberechtigten

Projektmitarbeiter*innen des UA SOCIUM innerhalb des BARMER W-DWH. Die zusätzlich für eine Übermittlung an die kDZS erforderliche Genehmigung des BAS liegt auch beim UA SOCIUM noch nicht vor (s. Kapitel 7.2.4 bis 7.2.6, 7.4.3).

Der UA BIPS hat mit den kooperierenden Kassen Rahmenverträge geschlossen, die unabhängig vom Vorhaben generell die Zusammenarbeit mit dem BIPS regeln.

7.2.2 Nutzung und Linkage von Todesinformationen

Informationen zur TU sind in den verfügbaren Datensätzen der beteiligten Kassen originär nicht enthalten. Diese Informationen müssen daher durch TU-Anreicherungen ergänzt werden. Dafür wird ein direkter Ansatz über Abgleiche mit epidemiologischen Krebsregistern und ein indirekter Ansatz über einen Algorithmus realisiert.

Für den direkten Ansatz konnten das LKR NRW, das BKR und das EKN gewonnen werden. Diese kooperieren gleichermaßen mit den UA BIPS und SOCIUM. Seitens des UA SOCIUM wurden aufgrund des Datenzugangs über das BARMER W-DWH Kooperationsvereinbarungen für die Zusammenarbeit mit der BARMER und den besagten Krebsregistern geschlossen, die für den UA BIPS nicht notwendig waren.

Die vorzunehmenden Abgleiche mussten in allen drei Krebsregistern von den jeweils zuständigen Stellen (LKR NRW, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit) genehmigt werden. Für den Abgleich mit dem UA LKR NRW wurden von den UA BIPS und SOCIUM getrennt voneinander Genehmigungsanträge zur Datennutzung beim LKR NRW gestellt und bewilligt. Zusätzlich wurden vor Beginn der Abgleiche die Datennutzungsvereinbarungen geschlossen, die die Nutzung der durch den UA LKR NRW nach dem Abgleich an das BIPS und das SOCIUM übermittelten Daten regeln. Beim BKR wurde das Vorhaben in dessen Beirat vorgestellt und dort für beide UA bewilligt. Für das EKN wurde eine Genehmigung von beiden UA bei der

zuständigen Fachaufsicht des Krebsregisters, dem Niedersächsischen Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung, eingeholt.

Beim UA LKR NRW und im BKR liegen derzeit Genehmigungen vor, die Abgleiche bis einschließlich des Datenjahres 2018 ermöglichen. Beim EKN bezieht sich die erteilte Genehmigung auf Abgleiche bis einschließlich 2017. Ein weiterer, separat zu beantragender, Abgleich für das Datenjahr 2018 ist in der anvisierten HS II vorgesehen.

7.2.3 Anreicherung von GKV-Daten mit amtlichen Todesursachen

Aufgrund der für die UA BIPS und SOCIUM unterschiedlichen Zugangsmodelle sind für die Anreicherung von Kassendaten mit amtlichen TU für beide Institutionen verschiedene Genehmigungsprozesse notwendig. Diese und der erreichte Zwischenstand sind im Folgenden kurz dargestellt:

Um die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Abgleiche durchzuführen und im Datenzugangsmodell des UA BIPS eine Anreicherung der GKV-Daten mit amtlichen Todesinformationen (TU nach Internationaler Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10 Schlüssel, Todesdatum) zu ermöglichen, müssen (neben der Zustimmung der jeweiligen Kasse) die Aufsichtsbehörden diese Nutzungserweiterung der schon übermittelten Sozialdaten am BIPS bzw. die Übermittlung von Identitätsmerkmalen an die abgleichenden Krebsregister genehmigen. Die Grundlage hierzu bilden ein detailliertes Datenflusskonzept und eine genaue Spezifikation der zu übermittelnden Informationen. Entsprechende Dokumente wurden Krebsregister-spezifisch für das Datenzugangsmodell des UA BIPS und in Abstimmung mit dem UA SOCIUM erstellt. Bedingt durch die Gesetzesänderungen in NRW im Verlauf der HS I musste abweichend zum Vorgehen in der MACH II beim LKR NRW ein abgewandelter Datenfluss entwickelt werden (s. Kapitel 4.2), bevor dann die Dokumente entsprechend angepasst werden konnten. Außerdem musste eine Erweiterung der Dokumente für die zusätzlich eingebundenen Krebsregister von BY und NI sowie eine

Anpassung an die dort geltenden Vorgaben erfolgen. Diese Dokumente wurden dem BAS vorgelegt. Ein diesbezügliches Vorab-Votum dieser Behörde bestätigt, dass Genehmigungen zur Anreicherung der GKV-Daten mit Todesinformationen über Abgleiche mit den Krebsregistern auf Basis dieser Konzepte erteilt werden können. Entsprechende Genehmigungsprozesse konnten bislang für drei der mit dem BIPS kooperierenden Kassen abgeschlossen werden (s. auch Kapitel 7.5.3).

Um die direkten TU-Abgleiche im Datenzugangsmodell des UA SOCIUM zu ermöglichen, wurden die zwischen dem UA SOCIUM, der BARMER und den jeweiligen Krebsregistern geschlossenen Kooperationsvereinbarungen um Erläuterungsschreiben ergänzt. In den Erläuterungsschreiben wurden die zu übermittelnden Informationen analog zum UA BIPS spezifiziert. Auf Grundlage der Kooperationsvereinbarungen und Erläuterungsschreiben wurden die für die Umsetzung der direkten TU-Abgleiche erforderlichen Genehmigungen vom LKR NRW, Niedersächsischen Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung, und Beirat des BKR eingeholt.

7.2.4 Übermittlung von Informationen an die kDZS

Trotz des im Prinzip gleichen Vorgehens von den UA BIPS und SOCIUM bei der Übermittlung des kMDS an die kDZS sind aufgrund der unterschiedlichen Zugangsmodelle zu den GKV-Daten für beide Institutionen verschiedene Genehmigungsprozesse notwendig. Diese und der erreichte Zwischenstand sind im Folgenden kurz dargestellt:

Im Datenzugangsmodell des UA BIPS muss die Übermittlung von Informationen aus GKV-Daten an die kDZS als Nutzungserweiterung (bezüglich der in Abschnitt 7.2.1 aufgeführten Genehmigungen) gesehen und die Übermittlung von Identitätsmerkmalen von den Kassen und den Aufsichtsbehörden genehmigt werden. Die Grundlage hierfür bildet ein detailliertes Datenflusskonzept und eine genaue Spezifikation der zu übermittelnden Informationen. Die entsprechenden Unterlagen wurden erstellt und fanden Eingang in das revidierte

Datenschutzkonzept, gegen das vom BfDI nach Wiedervorlage keine Einwände erhoben wurden (s. Kapitel 4.1).

Das BAS stellt für eine Übermittlung von Sozialdaten (wie Krankenkassendaten) für die Forschung nach § 75 SGB X die maßgebliche Behörde dar. Hierzu sind entsprechende Anträge der beteiligten Krankenkassen zu stellen. Der Datenfluss im Rahmen der Mortalitätsevaluation über eine kDZS und ES stellt jedoch Neuland dar. Daher haben sich BIPS und BAS in ersten in 2019 geführten Gesprächen darauf geeinigt, dass das BAS vor der eigentlichen Antragsstellung der Krankenkassen zur Datenübermittlung an eine kDZS ein grundsätzliches Vorab-Votum abgibt. Dieses Votum liegt bisher nicht vor. Erst nach Vorliegen dieses Votums können sinnvollerweise die Genehmigungsanträge gestellt werden. Die eigentlichen Genehmigungsprozesse bei und für die Kassen wurden daher noch nicht eingeleitet. Die ursprüngliche zeitliche Planung für die Einholung des Vorab-Vvotums zur Datenübermittlung an eine kDZS wurde u.a. durch unvorhergesehene personelle Engpässe bei der Behörde verzögert. Verschärft wurde diese Situation durch den Umstand, dass für die Bearbeitung der Genehmigungsverfahren bezüglich der direkten TU-Anreicherung, die Projekt-bedingt und in Absprache mit dem BAS zeitlich priorisiert wurden, ebenfalls das BAS maßgeblich zuständig war (s. Kapitel 7.5.3). Nach Eingang des Vorab-Votums zur TU-Anreicherung beim BIPS (s. Kapitel 7.2.3 und 7.4.3) wurden Anfang Oktober 2020 die für ein Vorab-Votum zu Datenflüssen bezüglich der kDZS notwendigen Unterlagen an das BAS gesandt und der Eingang dieser Unterlagen dort wurde vom BAS bestätigt. Zwischenzeitlich ist der Vorgang beim BAS einer neuen Sachbearbeiterin zugeteilt worden, wodurch der Abstimmungsprozess (nach dem 31.03.2021) von Neuem begonnen werden musste. Es hat bereits Rückfragen zu den eingereichten Unterlagen seitens des BAS gegeben, die beantwortet wurden: es ist aber noch nicht klar, ob die bisher vorliegenden Informationen für eine Genehmigung zur Übermittlung von Informationen aus Sozialdaten an die kDZS ausreichend sind. Dies betrifft zum einen speziell den Zweck, die Art und das praktische Vorgehen bei der Nutzung der Daten durch (externe) Forschungsnehmer über die ES, zum anderen die Rahmenvorgaben für eine Nutzung sowie das Vorgehen und die Kriterien bei der

Genehmigung einer Nutzung durch externe Forschungsnehmer. Die finale Spezifikation dieser Details kann erst im Laufe einer möglichen HS II erfolgen (s. Kapitel 7.4.3)

Im Datenzugangsmodell des UA SOCIUM wurde die methodische Konzeption der kDZS in die Datennutzungsvereinbarung mit der BARMER, die Kooperationsvereinbarungen zwischen dem UA SOCIUM, der BARMER und den jeweiligen Krebsregistern sowie die zugehörigen Erläuterungsschreiben integriert. In den Erläuterungsschreiben ist festgehalten, dass das Konzept zu Beginn der HS vom GU überarbeitet und gegen dieses überarbeitete Konzept vom BfDI nach Wiedervorlage keine Einwände erhoben wurden.

7.2.5 Nutzung der kDZS-Daten

Ein erstes Konzept für die zu durchlaufenden Genehmigungsprozesse, um die kDZS-Daten über die ES beziehen bzw. nutzen zu können, ist vom BfS mit Unterstützung von den UA BIPS und SOCIUM sowie dem LKR NRW und dem GU skizziert worden. Ob darüber hinaus weitere Genehmigungen seitens der Kassen oder der Aufsichtsbehörden (für die Nutzung und Übermittlung von Sozialdaten) erforderlich sind, ist indirekt abhängig von der im vorherigen Abschnitt angesprochenen Genehmigung zur Übermittlung an die kDZS und der Frage, ob die in der kDZS vorliegenden Daten noch den Status „Sozialdaten“ besitzen. Erste Gespräche hierzu mit dem BAS haben noch nicht für Klarheit gesorgt. Ein Vorab-Votum bzw. eine Stellungnahme des BAS diesbezüglich steht noch aus. Ein Votum bei den Kassen einzuholen, ohne dass eine Einschätzung durch das BAS vorliegt, wäre nicht zielführend. Bedingt durch die unterschiedlichen Zugangsmodelle können hier abweichende Vorgehensweisen von den UA BIPS und SOCIUM zum Tragen kommen.

7.2.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

Die derzeit für die HS vorliegenden Genehmigungen erlauben eine aktive Nutzung der GKV-Daten der mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen bis Ende 2023. Für die Daten der

BARMER ist ein projektbezogener Zugriff über die Datennutzungsvereinbarung derzeit für die HS I und HS II geregelt. Da die Projektlaufzeit der HS II voraussichtlich bis in das Jahr 2024 reichen wird und zudem ein Zugriff auf die beim UA BIPS vorliegenden Daten (z.B. für etwaige Kontrollanalysen) auch nach Ende der Projektlaufzeit sinnvoll ist, sollen für alle mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen die Anträge auf Nutzungserweiterung für das hier vorgestellte Vorhaben bei den Behörden gestellt werden, um den Zeitraum der aktiven Nutzung zu erweitern und den Zeitraum der passiven Haltung entsprechend zu verlängern. Die Datennutzungsvereinbarung zwischen dem UA SOCIUM und der BARMER soll ebenfalls aktualisiert werden.

Im Zusammenhang mit den Abgleichen zur direkten TU-Anreicherung konnten in der HS I noch nicht alle Genehmigungsverfahren bei den zuständigen Bundes- und Landesbehörden für die mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen vollständig abgewickelt. Diese sind in der HS II abzuschließen. Für zwei Kassen (AOK Bremen/Bremerhaven, TK) konnten diese Genehmigungsverfahren noch gar nicht initiiert werden. Diese müssen daher vollständig in der HS II erfolgen. Da diese beiden Kassen aber bereits vergleichbare Abgleiche in der MACH I bzw. MACH II mit dem UA BIPS durchgeführt haben, die zuständige bzw. maßgebliche Behörde (BAS) ein positives Vorab-Votum zum Vorgehen erteilt hat und für zwei weitere Kassen entsprechende Genehmigungsanträge bereits positiv beschieden wurden, wird dies auch als in der HS II umsetzbar bewertet. Weiterhin müssen für die zum Datenjahr 2018 geplanten Abgleiche der TU noch Genehmigungen für das Krebsregister in NI eingeholt werden. Diese konnten bisher nicht erteilt werden, da das entsprechende Datenjahr zum Antragszeitpunkt noch nicht verfügbar war.

Voraussetzung für die Durchführung von Genehmigungsprozessen für die Datenübermittlung an die kDZS und für die dazu noch erforderlichen Abstimmungen mit den Kassen ist das in der HS I erbetene Vorab-Votum des BAS zum geplanten Vorgehen. Derzeit ist es allerdings aus den vorgenannten Gründen (s. Kapitel 7.2.4) nicht abzusehen, wann und ob ein positives Vorab-Votum erteilt werden kann. Dieses Vorab-Votum wird auch mitbestimmen, welche

Modalitäten ein Genehmigungsverfahren für die Übermittlung von GKV-Daten-basierten Informationen an eine kDZS erfüllen muss. Entsprechende Genehmigungsverfahren können somit erst in der HS II durchgeführt werden. Erst beim Vorliegen einer entsprechenden Genehmigung wird eine Übermittlung vom BIPS und SOCIUM an die kDZS umgesetzt werden können.

7.3 Aufbau der Datenbasis und Konsistenzprüfung

7.3.1 Aufarbeitung neuer Datenjahre

Zum Ende der MACH II waren Datenjahre von 2004 bis 2013 in der ZEBra-GKV-Datenbank der kooperierenden Kassen AOK-HB, DAK, hkk und TK nutzbar. Von allen mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen wurden im Verlauf der HS I die Daten zu weiteren Datenjahren (bis einschließlich 2017) sowohl für NRW, BY und NI als auch für alle anderen Bundesländer übermittelt. Die Daten wurden sukzessive importiert, plausibilisiert, aufbereitet, pseudonymisiert und in den schon bestehenden Datenbestand integriert. Bei der AOK NI umfasste diese Aufbereitung sämtliche bisher gelieferten Datenjahre (2005 - 2014 und 2015 - 2017). Da die AOK NI abweichend von den anderen Kassen die Daten in einer anderen Struktur (weniger Variablen, höherer Pseudonymisierungsgrad, z.T. stärkere Vergröberung) an das BIPS liefert, erfolgte hier zunächst eine Prüfung, ob eine Aufbereitung sowie eine Nutzung der Daten vergleichbar mit den anderen Kassen möglich ist, die schließlich zu einem positiven Ergebnis führte. Dazu war es notwendig, AOK NI-spezifische Probleme zu lösen, eine Datenbank zu erstellen und Programmanpassungen vorzunehmen.

Ausgehend von den zu Zwischenständen des Datenbestandes erzeugten Snapshots wurden erste Basiskohorten erstellt und deskriptive Analysen durchgeführt, deren Ergebnisse auf Statustreffen dem Auftraggeber präsentiert wurden. Zusätzlich wurden für methodische Überlegungen Charakterisierungen der potenziellen Studienpopulationen (z.B. Prävalenzen von Risikofaktoren oder Vergleich von MSP-TN und N-TN) mithilfe dieser Resultate erstellt. In

Vorbereitung auf die zukünftige Erstellung der finalen Kohorten- bzw. Analysedatensätze für die HS II wurden für die erweiterten Datenbestände zunächst die Programmierungen angepasst, bevor dann Qualitätsprüfungen der Daten durchgeführt wurden. Dies umfasste auch eine Aktualisierung der in den Programmen genutzten Codelisten (Diagnosen (ICD) Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS), Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM), ATC-Codes für Medikamente, Matchinglisten für die Arzneimittelreferenzdatenbank im BIPS), die Operationalisierung von Variablen sowie die Erstellung entsprechender Beschreibungen bzw. Programmieranweisungen. Im Zuge der durchgeführten Qualitätsprüfungen wurden verschiedene Defizite in den gelieferten Rohdaten der Kassen aufgedeckt. Diese konnten aber in Kooperation mit den Kassen durch angepasste oder neue Datenlieferungen behoben oder durch Modifizierung von Vorgehensweisen innerhalb des UA BIPS ausgeglichen werden.

Im Laufe der HS I wurden dem Datensatz des UA SOCIUM die Datenjahre bis einschließlich 2018 hinzugefügt. Die Datenaufbereitung umfasste die Extraktion der relevanten Daten aus den im BARMER W-DWH bereitgestellten relationalen Datentabellen sowie Plausibilitäts- und Konsistenzprüfungen der extrahierten Daten. Die Arbeitsschritte wurden mittels Doppelprogrammierung validiert und in einem SAP und Logbuch dokumentiert.

7.3.2 Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen

Informationen zur TU werden den GKV-Daten auf zwei verschiedenen Wegen hinzugefügt: Über direkte Abgleiche mit den drei beteiligten EKR sowie indirekt über einen TU-Algorithmus. In welchem Umfang ein Linkage mit den TU-Informationen der beteiligten EKR erfolgt, hängt von der Anzahl der für den Abgleich in Frage kommenden (d.h. verstorbenen oder ausgetretenen) weiblichen Versicherten innerhalb der einzelnen Kassen ab, die in den entsprechenden Bundesländern wohnhaft sind. Die endgültige Abgleichspopulation kann daher erst bei Vorliegen des finalen Datensatzes genau bestimmt werden. Zusätzlich wird für alle als im Studienzeitraum verstorben identifizierten Versicherten (also auch für die, für die

über direkte Abgleiche eine amtliche TU vorliegt) die Brustkrebs-TU über den eigens dafür entwickelten Algorithmus ermittelt. Der Algorithmus nutzt für die dichotome Klassifizierung der Verstorbenen in „verstorben an Brustkrebs: ja/nein“ verschiedene Kriterien, die auf Informationen zu ambulanten und stationären Diagnosen im Jahr vor dem Tod aus den GKV-Daten basieren[22]. Auf diese Weise wird für alle verstorbenen Versicherten mindestens die indirekte Information zur Brustkrebs-TU ergänzt.

Basierend auf der momentan vorliegenden Studienpopulation bei den UA BIPS und SOCIUM findet eine direkte TU-Anreicherung für ungefähr 44 % der Verstorbenen der Studienpopulation statt und eine indirekte TU-Anreicherung ist aktuell für ungefähr 95 % der Verstorbenen der Studienpopulation umgesetzt (diese ist aber potenziell für alle Verstorbenen nutzbar; s. Kapitel 7.6.2).

7.3.3 Aktueller Stand der Datenverfügbarkeit

Der Datenbestand der ORACLE-Datenbank GePaRD im BIPS wird sukzessive durch die Ergänzung neuer Datenjahre aufgebaut. Die von den Kassen übermittelten Rohdaten werden auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Etwaige Auffälligkeiten werden identifiziert und ggf. mit den betreffenden Kassen geklärt. Unter Umständen kann daraus eine Neulieferung bestimmter Daten resultieren, die erneute Prüfungen durchlaufen müssen. Es kann auch vorkommen, dass Fehler in einem neu gelieferten Datenjahr erst mit der darauffolgenden Lieferung behoben werden können.

In Tabelle 7 sind die derzeit beim UA BIPS verfügbaren Datenjahre je Kasse dargestellt. Die Bearbeitungsschritte „Import“ bis „Erstellung der Snapshots“ (s. Beschreibung Datenzugangsmodell BIPS, s. Kapitel 7.1) der Datenjahre 2004 bis 2017 sind für die AOK-HB, DAK, hkk, und TK erfolgt. Für einige Kassen ist das Datenjahr 2018 bereits geliefert und befindet sich in der Aufarbeitung. Für die AOK NI sind ebenfalls die Datenjahre bis 2017

[22] Nähere Informationen sind verfügbar unter der folgenden URL: https://bmjopen.bmj.com/content/9/7/e026834 (letzter Zugriff: 11.05.2021)

aufbereitet (hier ist das erste nutzbare Datenjahr 2005). Bei mehreren Kassen waren bei Prüfungen auf inhaltliche Plausibilität zunächst Inkonsistenzen identifiziert worden, was eine Nachlieferung seitens der Kassen erforderlich machte. Die entsprechenden Anpassungen und Korrekturen der Datenbank konnten aber im Zeitraum der HS I umgesetzt werden. Dem UA SOCIUM stehen im BARMER W-DWH die aufbereiteten Datenjahre 2006 bis 2018 für Auswertungen zur Verfügung.

Tabelle 7: Verfügbare Datenjahre je Kasse am Ende der HS I (UA BIPS und SOCIUM)

	Kasse					
	AOK-HB	**AOK-NI**	**DAK**	**Hkk**	**TK**	**BARMER**
Bereits aufbereitete Datenjahre	2004-2017	2005-2017	2004-2016	2004-2017	2004-2017	2006-2018
Gelieferte Datenjahre, die noch in Aufbereitung sind	2018	2018	2017-2018	2018	2018	-

Für alle Kassen liegen die Stammdaten sowie die stationären und ambulanten Daten vor. Die Verschreibungsdaten stehen für alle Kassen außer der AOK NI zur Verfügung. Aufgrund der oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Datenübermittlung der AOK NI liegen bestimmte Informationen in diesen Daten nicht vor, lassen sich aber zumindest teilweise aus vorhandenen Informationen rekonstruieren.

In der Tabelle 8 ist der Abdeckungsgrad der deutschen weiblichen Bevölkerung im Alter 50-69 durch die GKV-Daten der UA BIPS und SOCIUM dargestellt (exemplarisch für das Stichjahr 2012). Über die beim BIPS und beim SOCIUM zugänglichen Sozialdaten wird (im deutschlandweiten Mittel) ein Abdeckungsgrad der weiblichen Bevölkerung von 39 % erreicht. Dies schwankt zwischen den einzelnen Bundesländern zwischen 25 % und 96 %. Für Sachsen liegt hier der niedrigste Wert vor, wobei für die anderen fünf Ostbundesländer ein Abdeckungsgrad über dem Bundesdurchschnitt erreicht wird. Für die südlichsten

Bundesländer liegt der Abdeckungsgrad zwar mit 35 % für BY und mit 29 % für Baden-Württemberg unter dem Bundesdurchschnitt. Da es sich hier aber um bevölkerungsreiche Bundesländer handelt, machen die aus diesen Bundesländern eingeschlossen Frauen anteilig über 20 % der Studienpopulation aus. Es liegt somit für die in der HS II nutzbare Studienpopulation im kassenbasierten Ansatz eine ausreichende Repräsentation aller Regionen von Deutschland vor.

Tabelle 8: Abdeckungsgrad (in %) der deutschen weiblichen Bevölkerung im Alter von 50-69 Jahren im Stichjahr 2012 durch GKV-Daten der UA BIPS und SOCIUM je Bundesland

Bundesland	**Abdeckungsgrad BIPS und SOCIUM**
Baden-Württemberg	29 %
Bayern	35 %
Berlin	57 %
Brandenburg	56 %
Bremen	96 %
Hamburg	47 %
Hessen	45 %
Mecklenburg-Vorpommern	46 %
Niedersachsen	87 %
Nordrhein-Westfalen	38 %
Rheinland-Pfalz	49 %
Saarland	35 %
Sachsen	25 %
Sachsen-Anhalt	44 %
Schleswig-Holstein	57 %
Thüringen	43 %
Gesamt	**39 %**

7.3.4 Statistical Analysis Plan und Data Management Plan

Der Durchführung von Auswertungen, Analysen und Datensätzen geht die Erstellung eines SAP und/oder DMP (Data Management Plan) voraus. SAPs können sowohl statistische Analysen beschreiben als auch eine inhaltliche Beschreibung geplanter Datensätze sein, die dann in einen ausführlichen DMP übersetzt werden, der konkrete Programmieranweisungen

enthält. Standardisiert angefertigte Codelisten enthalten neben den im jeweiligen Projekt oder der jeweiligen Analyse verwendeten Codes (ICD, EBM, OPS, ATC) auch Informationen zu den Gültigkeitszeiträumen dieser Codes. Wenngleich diese Gültigkeitszeiträume nicht immer Anwendung finden, wird auf diese Weise gleichzeitig die Kodierungskonsistenz der verwendeten Informationen dokumentiert. Die Erstellung von Datensätzen wird doppelt programmiert. Diese Validierung wird, inklusive der Logs von Programmabläufen, dokumentiert und archiviert. Zusammen bilden diese Dokumente daher die grundlegende Dokumentation von Analysen und Datensätzen.

Um TN und N-TN hinsichtlich potenziell verzerrender Variablen zu vergleichen, die in der Evaluationsanalyse berücksichtigt werden müssen, wurde aus dem bestehenden Datenbestand des UA BIPS zunächst ein „Basiskohorten-Datensatz“ erstellt, auf welchem diese Auswertungen und Analysen stattfinden können. Dieser Datensatz eignet sich dazu, im Projektverlauf Kennzahlen zur aktuell bestehenden Datenbasis zu erhalten. Er bildet allerdings nicht die finale Studienpopulation für die Evaluationsanalyse ab, für welche spezielle Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine an das Evaluationsdesign angepasste Datensatzstruktur notwendig ist. Der Datensatz zur „Basiskohorte“ wird laufend angepasst und um neue Datenjahre ergänzt. Dies beinhaltet auch die Aktualisierung und Ergänzung der dazugehörigen Dokumentation (SAP, DMP, Codelisten). Die (für die Evaluation maßgeblichen) finalen Versionen dieser Dokumentationen sowie die Qualitätsprüfungen der finalen Programmläufe und Auswertungen können erst erstellt werden, wenn der finale, für die Evaluation zu nutzende Datenstand erreicht ist. Dies wird, wie geplant, erst in der HS II der Fall sein.

Die Programmierungen des UA SOCIUM im BARMER W-DWH erfolgten auf Grundlage eines SAP, in dem bislang der Datenzugriff sowie die Datenaufbereitung und -flüsse beschrieben werden. Der SAP wird in der HS II um die mit dem UA BIPS abgestimmten Auswertungsschritte erweitert. Die Validierung der Erstprogrammierungen erfolgte über Doppelprogrammierungen. Alle durchgeführten Programmierungen wurden in einem Logbuch

festgehalten. Zusätzlich wurden für einzelne Arbeitsschritte, wie die Erstellung der Abgleichskohorten für die direkten TU-Abgleiche, SOPs erstellt.

7.3.5 Deskriptive Auswertungen

Die Grundlage für die gemeinsamen deskriptiven Auswertungen ist ein zusammen von den UA BIPS und SOCIUM entwickeltes Konzept für einheitliche Auswertungen. Darin wurde festgehalten, zu welchen Aspekten (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion für Analysekohorten, Festlegung von einheitlichen Studiendesigns und Analysemethoden) Abstimmungen stattfinden.

Deskriptive Auswertungen zum aktuellen Datenbestand sind bei den UA BIPS und SOCIUM erfolgt. Diese Auswertungen umfassen unter anderem Angaben zur Nachverfolgbarkeit, Differenzierung von Frauen in TN und N-TN und Todesfällen. Darüber hinaus wurde vom UA BIPS im Kontext der Weiterentwicklung des Evaluationsdesigns zusätzlich eine erste Fallzahlschätzung erstellt, in der verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt wurden (s. Kapitel 7.7.3).

Generell wurden für Auswertungen, u.a. die nachfolgende Auswertung zur aktuellen Datenbasis, Tabellenvorlagen („table shells“) erstellt und abgestimmt. Überdies wurde in einem dazugehörigen SAP beschrieben, wie die einzelnen, in der/den Tabelle(n) enthaltenen Kennzahlen ausgewertet werden sollen.

Tabelle 9 und Tabelle 10 bieten einen Überblick über die bei den UA BIPS und im SOCIUM vorhandene Datenbasis hinsichtlich der am MSP teilnahmeberechtigten Versicherten. Aufgrund des unterschiedlichen Beginns der Datenbanken hinsichtlich des ersten verfügbaren Datenjahres beginnt die Auszählung entsprechend in unterschiedlichen Datenjahren. Da der für die Evaluation in der HS II zu nutzende, finale Datenstand (wie geplant) noch nicht erreicht ist und des Weiteren die Methodik für die Evaluation des MSP komplex ist und die Studienpopulation spezifisch dafür nach besonderen Kriterien zusammengestellt wird, handelt

es sich bei der hier betrachteten Kohorte nicht um die final in den einzelnen Evaluationsanalysen genutzte Population.

Um in die Kohorte, die für diese Auszählung verwendet wurde, eingeschlossen zu werden, mussten die Frauen folgende Kriterien erfüllen: a) vor Kohorteneintritt mind. drei Jahre durchgängig versichert und in dieser Zeit brustkrebsfrei (d.h. kein Code „C50“ in jedweder Ausprägung) und b) Alter bei Kohorteneintritt

dieser Auswertung zugrundeliegende Datenbasis kann also als Zwischenstand betrachtet werden. Für diese Auswertung war es möglich, den bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren validierten Datenstand (s. Kapitel 7.2.4) zu nutzen. Das heißt, dass ein*e Statistiker*in den zwischen 50 und 69 Jahre. Das Follow-up endete bei Tod, Ende der durchgängigen Versicherungsperiode oder zum 31.12. des letzten verfügbaren Datenjahres.

In der Darstellung der Datenbasis des UA BIPS sind zurzeit drei Kassen (DAK, hkk, TK) enthalten. Da die Genehmigung zur Datennutzung unter neuer Gesetzeslage für eine der Kassen erst spät erteilt wurde, konnten die Daten dieser Kasse noch nicht an die Basiskohorte angefügt werden. Aus demselben Grund ist auch das aktuellste Datenjahr (2017), das zwar prinzipiell verfügbar ist, noch nicht final in die Basiskohorte integriert. Die für die Erstellung der Datensätze („Basiskohorte“) notwendigen DMP geschrieben hat, die entsprechende Programmierung bereits doppelt erfolgt ist (unabhängige Doppelprogrammierung) und die Ergebnisse der beiden Programmierungen abgeglichen wurden. Das Datenjahr 2017 wird darüber hinaus für andere deskriptive Statistiken in diesem Bericht bereits genutzt (s. Kapitel 7.3.2). In der Darstellung der Datenbasis des UA SOCIUM sind die Datenjahre 2009 bis 2018 enthalten. Daher sind die in den unten folgenden Tabellen 9 und 10 angegebenen absoluten Anzahlen nicht final, die relativen Angaben und Anzahlen zur Studienpopulation können aber als repräsentativ angesehen werden.

Tabelle 9: Übersicht über die im BIPS verfügbare Datenbasis („Basiskohorte“) bestehend aus am Mammographie-Screening teilnahmeberechtigten Frauen im Alter von 50-69 Jahren bei Kohorteneintritt

	Datenjahr									
Kennzahl	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Anzahl teilnahmeberechtigte Frauen[1]	1.668.885	1.601.607	1.515.362	1.450.575	1.324.863	1.299.468	1.324.750	1.280.757	1.370.514	1.337.098
Unter den teilnahmeberechtigten Frauen:										
Altersverteilung[2], Mittelwert ± Standardabweichung	59,4 ± 6,0	59,9 ± 5,7	60,2 ± 5,4	60,5 ± 5,2	60,8 ± 4,8	61,0 ± 4,8	61,2 ± 4,5	61,5 ± 4,7	61,6 ± 4,5	61,9 ± 4,6
Verstorben (Alter 50+)[3]	6.697 (0,4%)	7.321 (0,5%)	8.328 (0,5%)	9.308 (0,6%)	9.799 (0,7%)	10.656 (0,8%)	12.222 (0,9%)	12.855 (1,0%)	15.343 (1,1%)	16.715 (1,3%)
Altersverteilung bei Verstorbenen (Alter 50+), Mittelwert ± Standardabweichung	62,0 ± 5,6	63,1 ± 5,6	64,0 ± 5,6	65,0 ± 5,7	66,0 ± 5,6	67,0 ± 5,7	67,7 ± 5,9	68,7 ± 5,9	69,4 ± 6,1	70,2 ± 6,2
Kumulative Anzahl abgerechneter Screening-Mammographien (EBM 01750)[4]	164.447	345.729	398.721	394.587	364.288	370.957	367.746	346.466	356.503	324.942
Anzahl MSP-Teilnehmerinnen (mind. 1 abgerechnete EBM 01750)	164.430 (9,9%)	345.638 (21,6%)	398.695 (27,2%)	394.572 (27,2%)	364.272 (27,5%)	370.942 (28,5%)	367.731 (27,8%)	346.366 (27,0%)	356.418 (26,0%)	324.845 (24,3%)
Kumulative Anzahl abgerechneter kurativer Mammographien (EBM 34270)[4]	174.087	125.046	99.472	83.962	75.101	71.968	71.374	67.872	69.172	65.152
Anzahl Versicherter mit mind. einer abgerechneten kurativen Mammographie (EBM 34270)	170.697 (10,2%)	121.273 (7,6%)	94.239 (5,4%)	78.252 (5,4%)	69.494 (5,2%)	66.710 (5,1%)	66.439 (5,0%)	63.075 (4.,9%)	64.396 (4,7%)	60.893 (4,6%)
Jemals-Teilnahme am MSP über alle Datenjahre	1.394.302 (59,3%) von 2.352.609 teilnahmeberechtigten Frauen bei Kohorteneintritt									
Länge des Follow-ups (in Jahren), Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Interquartilsabstand)	Mittelwert 7,4 Jahre (± 3,3), Median 10,0 Jahre (IQR 4,1 – 10,0)									

1 Anzahl der Versicherten im zur MSP-Teilnahme berechtigenden Alter (50-69 im Datenjahr) mit mind. einem Versicherungstag im Datenjahr

2 Altersverteilung der Versicherten im zur MSP-Teilnahme berechtigenden Alter (50-69 im Datenjahr) mit mind. einem Versicherungstag im Datenjahr

3 Prozentangaben beziehen sich auf Frauen im Alter 50+ im Datenjahr

4 Duplikate Einträge (in diesem Fall Einträge mit gleichem Datum) werden hier nicht berücksichtigt

Tabelle 10: Übersicht über die im SOCIUM verfügbare Datenbasis („Basiskohorte“) bestehend aus am Mammographie-Screening teilnahmeberechtigten Frauen im Alter von 50-69 Jahren bei Kohorteneintritt

	Datenjahr									
Kennzahl	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
Anzahl teilnahmeberechtigte Frauen[1]	1.391.326	1.384.154	1.375.524	1.387.053	1.403.108	1.419.466	1.429.983	1.432.522	1.417.752	1.399.774
Unter den teilnahmeberechtigten Frauen:										
Altersverteilung[2], Mittelwert ± Standardabweichung	59,3 ± 5,9	59,1 ± 5,8	59,0 ± 5,8	59,0 ± 5,7	58,9 ± 5,7	58,9 ± 5,6	59,1 ± 5,6	59,2 ± 5,6	59,4 ± 5,6	59,5 ± 5,6
Verstorben (Alter 50+)[3]	5.957 (0,4%)	6.789 (0,5%)	7.645 (0,5%)	8.367 (0,5%)	9.497 (0,6%)	10.393 (0,6%)	11.694 (0,6%)	12.961 (0,7%)	14.042 (0,7%)	15.858 (0,8%)
Altersverteilung bei Verstorbenen (Alter 50+), Mittelwert ± Standardabweichung	62,1 ± 5,6	62,8 ± 5,8	63,4 ± 6,1	64,3 ± 6,3	65,1 ± 6,4	65,8 ± 6,7	66,5 ± 6,9	67,5 ± 7,0	68,6 ± 7,1	69,2 ± 7,3
Kumulative Anzahl abgerechneter Screening-Mammographien (EBM 01750)[4]	373.227	381.968	384.676	396.633	397.553	387.666	373.941	368.842	353.860	354.673
Anzahl MSP-Teilnehmerinnen (mind. 1 abgerechnete EBM 01750)	373.207 (26,8%)	381.952 (27,6%)	384.655 (28,0%)	396.612 (28,6%)	397.525 (28,3%)	387.632 (27,3%)	373.920 (26,1%)	368.821 (25,7%)	353.827 (25,0%)	354.657 (25,3%)
Kumulative Anzahl abgerechneter kurativer Mammographien (EBM 34270)[4]	83.988	74.513	72.886	72.921	74.654	73.952	73.339	73.887	72.096	70.896
Anzahl Versicherter mit mind. einer abgerechneten kurativen Mammographie (EBM 34270)	82.297 (5,9%)	71.542 (5,2%)	68.458 (5,0%)	67.916 (4,9%)	69.558 (5,0%)	68.908 (4,9%)	68.403 (4,8%)	69.300 (4,8%)	68.092 (4,8%)	67.544 (4,8%)
Jemals-Teilnahme am MSP über alle Datenjahre	1.438.027 (66,6%) von 2.158.541 teilnahmeberechtigten Frauen bei Kohorteneintritt									
Länge des Follow-ups (in Jahren), Mittelwert ± Standardabweichung; Median (Interquartilsabstand)	Mittelwert 7,7 Jahre (± 3,1), Median 10.0 Jahre (IQR 5,4-10.0)									

1 Anzahl der Versicherten im zur MSP-Teilnahme berechtigenden Alter (50-69 im Datenjahr) mit mind. einem Versicherungstag im Datenjahr

2 Altersverteilung der Versicherten im zur MSP-Teilnahme berechtigenden Alter (50-69 im Datenjahr) mit mind. einem Versicherungstag im Datenjahr

3 Prozentangaben beziehen sich auf Frauen im Alter 50+ im Datenjahr

4 Duplikate Einträge (in diesem Fall Einträge mit gleichem Datum) werden hier nicht berücksichtigt

In die Kohorte des UA BIPS (Tabelle 9) konnten 2.352.609, in die Kohorte des UA SOCIUM (Tabelle 10) 2.158.541 anspruchsberechtigte Frauen eingeschlossen werden. Die Kohorte des UA BIPS ließ sich im Median 10 Jahre (Interquartilsabstand 4,1-10,0 Jahre) beobachten, die Kohorte des UA SOCIUM ebenfalls im Median 10 Jahre (Interquartilsabstand 5,4-10.0 Jahre).

Für jedes Datenjahr ist angegeben, wie viele Frauen sich in diesem Jahr in dem Alter befinden, das zur Teilnahmen am MSP berechtigt (50 bis 69 Jahre). Die hier dargestellte Kohorte des UA SOCIUM ist im Vergleich zu der Kohorte des BIPS minimal jünger (mittleres Alter von 60,8 Jahren im fünften Beobachtungsjahr in der BIPS-Kohorte gegenüber 58,9 Jahren im fünften Beobachtungsjahr in der SOCIUM-Kohorte). Das pro Datenjahr leicht ansteigende mittlere Alter reflektiert die Alterung der Kohorte mit der Zeit. Pro Datenjahr verstarben 0,4-0,8 % (UA BIPS und SOCIUM) der im Datenjahr beobachteten Frauen im Alter von 50+. Das mittlere Alter bei Tod ist in der Kohorte des UA SOCIUM ebenfalls minimal niedriger (mittleres Alter von 65,1 Jahren im fünften Beobachtungsjahr in der SOCIUM-Kohorte gegenüber 66,0 Jahren im fünften Beobachtungsjahr in der BIPS-Kohorte).

Pro Datenjahr nahmen etwa 22-29 % (BIPS) bzw. 25-29 % (SOCIUM) der teilnahmeberechtigten Frauen am MSP teil. In den Jahren 2007 und 2008 war das MSP noch nicht flächendeckend implementiert, was die deutlich (2007) bzw. leicht (2008) niedrigere Anzahl an MSP-TN in diesen Datenjahren in der BIPS-Kohorte erklärt. Die jemals-Teilnahme am MSP über alle zehn Datenjahre hinweg liegt in der Kohorte des UA BIPS bei etwa 60 %, in der Kohorte des SOCIUM bei 67 %. Pro Datenjahr ist eine leicht höhere Anzahl an abgerechneten Screening-Mammographien (EBM-Ziffer 01750) als Anzahl an TN zu verzeichnen (z.B. Datenjahr 2011 im BIPS: auf 364.272 MSP-TN in diesem Jahr kommen 364.288 abgerechnete Screening-Mammographien), was durch teilweise vorkommende doppelte Codierung oder Nachuntersuchungen (beispielsweise bei unklarer oder fehlerhafter Bildgebung) bedingt sein kann.

Pro Datenjahr lag der Anteil an anspruchsberechtigten Frauen mit abgerechneter kurativer Mammographie (EBM-Ziffer 34270) bei etwa 5 % in beiden Kohorten. Eine Ausnahme bilden

hier wie zuvor die Datenjahre 2007 und 2008 in der BIPS-Kohorte. Im Jahr 2007 zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an abgerechneten kurativen Mammographien (10,2 %), welcher im Jahr 2008 auf einen Anteil von 7,6 % sinkt und sich auf die zuvor benannten 5 % pro Datenjahr einpendelt. Diese Beobachtung ist komplementär zu der Beobachtung einer niedrigeren Anzahl an MSP-TN in diesen Datenjahren und weist möglicherweise auf eine höhere Inanspruchnahme von grauem Screening vor der flächendeckenden Einführung des MSP hin. Auch bei kurativen Mammographien war die Anzahl an abgerechneten (kurativen) Mammographien etwas höher als die Anzahl kurativ untersuchter Frauen in der Kohorte, was auf ähnliche, wie bereits zu Screening-Mammographien angeführte, Gründe zurückzuführen sein kann.

Es ist nicht zu erwarten, dass sich diese Beobachtungen (beispielsweise hinsichtlich Altersverteilung, MSP-Teilnahme, und Trends hinsichtlich des Anteils verstorbener Kohorten-TN und kurativer Mammographien) durch die Integration der zwei noch fehlenden Datenjahre 2017 und 2018 oder der in der Basis-Kohorte noch nicht enthaltenen Kassen deutlich ändern.

7.3.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

Zu Beginn einer möglichen HS II wird beim UA BIPS das letzte für die Evaluationsanalysen (bisher) vorgesehene Datenjahr (2018) in den für das Vorhaben nutzbaren GKV-Datensatz eingepflegt werden. Außerdem sollen die dabei vorzunehmenden Plausibilitäts- und Konsistenzprüfungen für alle Kassen abgeschlossen werden. Folgend kann nach Abschluss der letzten Abgleiche und TU-Anreicherungen der finale Basiskohorten-Datensatz erstellt werden (s. Kapitel 7.7). Hierzu wird eine enge Abstimmung mit dem UA SOCIUM erforderlich sein. Die beim UA BIPS und SOCIUM dann vorliegenden Datensätze werden der Ausgangspunkt für die gemäß Studienprotokoll (s.u.) vorzubereitenden Analysedatensätze, die an die kDZS zu übermittelnden Daten und die weiterhin für die Ziehung der Stichproben für die final durchzuführenden Abgleiche sein.

7.4 Konzeptionelle Arbeiten: DZS

7.4.1 Abstimmungen mit dem Unterauftragnehmer LKR NRW

Die UA sind im Rahmen des Modells der GKV-Daten direkt am Aufbau der kDZS mit dem UA LKR NRW beteiligt. Die an die kDZS zu übermittelnden Daten setzen sich aus zwei Datenpaketen zusammen: Zum einen den IDAT (verschlüsselte Personenidentifikatoren für ein potenzielles späteres Linkage zwischen der kDZS und rDZS) und zum anderen den EDAT (hier kassendatenbasierter Minimaldatensatz mit epidemiologischen Informationen inklusive TU-Informationen). Diesbezüglich erfolgten Abstimmungen mit dem GU und dem UA LKR NRW hinsichtlich der erforderlichen Datenflüsse, des zu übermittelnden EDAT, der benötigten Identifikatoren im IDAT sowie zur Entwicklung und Bereitstellung des Meldetools SecuNym-RT durch den UA LKR NRW. Dies fand Eingang in das revidierte Datenschutzkonzept der HS.

In Vorbereitung auf die für das Meldetool zur erstellende EDAT-Inputdatei wurde zusammen mit dem UA LKR NRW eine genaue Formatspezifikation und inhaltliche Präzisierung für die enthaltenen Variablen erstellt. Ausgehend hiervon und einem vom UA LKR NRW vorgegebenen XSD-Schema wurde eine Programmierung zur Generierung einer entsprechenden XML-Inputdatei erstellt und testweise angewendet. Die resultierende Input-Datei wurde strukturell vom UA LKR NRW geprüft.

Zur Testung der Umsetzung der Datenaufbereitung, -verschlüsselung und -übermittlung von IDAT und EDAT der beteiligten Krankenkassen für die kDZS wurde vom UA SOCIUM in der HS I ein Testlauf durchgeführt. Im Rahmen der dafür notwendigen Abstimmungen mit dem LKR NRW wurde das KKSB als Vertrauensstelle für das SOCIUM in die Abläufe integriert. Die Installation und Inbetriebnahme des Meldetools SecuNym-RT beim KKSB erfolgte in Abstimmung mit dem UA LKR NRW. Die weiteren Schritte für den durch den UA SOCIUM durchgeführten Testlauf sind im Kapitel 7.4.4 näher beschrieben.

7.4.2 Datenflussschemata: Übermittlung an die kDZS

Trotz des prinzipiell identischen Vorgehens der UA BIPS und SOCIUM bei der Übermittlung an die kDZS sind aufgrund der unterschiedlichen Zugangsmodelle zu den GKV-Daten für beide Institutionen verschiedene Datenflüsse umzusetzen. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Einbindung der per Abgleich mit Krebsregistern angereicherten amtlichen TU in die zu übermittelnden EDAT auch Abstimmungen mit den EKR und daraus resultierende Anpassungen der Vorgehensweisen erforderlich machten (s. auch Kapitel 7.5.2) Die verschiedenen Datenflüsse und der erreichte Zwischenstand sind im Folgenden kurz dargestellt.

Bei der Datenübermittlung an die kDZS seitens des UA BIPS sind die kooperierenden fünf Kassen sowie die Vertrauensstelle am IGMR eingebunden (Abbildung S. 56 im revidierten Datenschutzkonzept der HS vom 31.01.2019). Der UA BIPS selektiert zunächst auf Basis der vorliegenden (pseudonymisierten) Kassendaten die Kohorte an versicherten Frauen, für die Daten an die kDZS übermittelt werden sollen. Die Pseudonyme der Kohorte werden an die Kasse übermittelt, die dann dazu das IDAT-Datenpaket generiert und dieses danach an das IGMR übergibt. Der UA BIPS generiert für die Kohorte das EDAT-Datenpaket (inklusive TU) und übergibt dies ebenfalls an das IGMR. Dort werden IDAT und EDAT zusammengeführt und das resultierende Datenpaket an den PSD übermittelt. Das entsprechende Datenflussschema und die zugehörige Beschreibung des Vorgehens wurden in das revidierte Datenschutzkonzept eingebunden. Die Übermittlung von Daten in die kDZS ist für den UA BIPS erst im Rahmen der HS II vorgesehen, sodass in dieser Studienphase keine Datenübermittlung durch den UA BIPS erfolgte. Allerdings entsprechen Teile des Datenflusses zur kDZS dem Vorgehen beim TU-Abgleich, der schon in der MACH II erfolgreich durchgeführt wurde.

Bei der Übermittlung der IDAT und EDAT der BARMER an die kDZS ist seitens des UA SOCIUM die BARMER direkt involviert. Da die BARMER keinen Zugriff auf die im EDAT enthaltene amtliche TU erhalten darf, übermittelt die BARMER den IDAT und den EDAT

(letzteren ohne amtliche TU) an das als Vertrauensstelle des SOCIUM fungierende KKSB. Das KKSB fügt dann die vom UA SOCIUM an das KKSB übermittelte amtliche TU dem EDAT hinzu und übermittelt den mit dem Meldetool verschlüsselten kMDS der BARMER an die kDZS.

7.4.3 Vorbereitung der Genehmigungsprozesse

Wie bei den Datenflüssen zur Anreicherung von GKV-Daten mit amtlichen TU (s.u.) obliegt dem BAS ebenfalls die Einschätzung der Genehmigungsfähigkeit der Datenflüsse zur kDZS. An dieser Beurteilung orientieren sich Kassen und Landesbehörden. Daher bildet das Einholen eines Vorab-Votums vom BAS zur Übermittlung von Informationen aus Sozialdaten an eine kDZS praktisch die Voraussetzung für die Einleitung von Genehmigungsprozessen bei den Kassen und Behörden. In Zusammenarbeit mit dem UA SOCIUM hat das BIPS hierzu Unterlagen erstellt. Ausgangspunkte für diese Unterlagen waren zum einen das in Zusammenarbeit mit dem UA LKR NRW erstellte Datenschutzkonzept der HS in der revidierten Fassung vom 31.01.2019 und zum anderen die vom UA SOCIUM vorbereiteten Kooperationsverträge sowie die seitens des UA BIPS vorliegenden Genehmigungen zur Nutzung der GKV-Daten und Rahmenverträge mit den Kassen.

Wie bereits oben beschrieben kam es im Verlauf der HS I beim BAS aus verschiedenen Gründen zu personellen Engpässen. Dies hatte zur Folge, dass sich die Bearbeitung primär indirekt verzögerte. Die Behörde bearbeitete zunächst priorisiert die aufgrund der Gesetzesänderungen notwendigen Genehmigungsprozesse für die Nutzung der GKV-Daten (s.o.) sowie das Vorab-Votum und die Genehmigungsprozesse für die Anreicherung der GKV-Daten mit amtlichen TU (s.u.).

Im November 2019 fand ein Treffen mit dem BAS beim UA BIPS statt, an dem auch der UA SOCIUM teilnahm. Neben der Vorgehensweise für die TU-Abgleiche konnten dabei auch die geplanten Datenflüsse für die GKV-Daten an die kDZS darstellt werden. Das Fazit dieses

Treffens war, dass sich das BAS um ein Vorab-Votum bezüglich der Datenflüsse für GKV-Daten an die kDZS bemühen wollte. Dafür sah das BAS aber noch Ergänzungsbedarf bei den Unterlagen. Die Ergänzung der Unterlagen wurde dadurch erschwert, dass zentrale Punkte der Grundlagen für eine Genehmigung, zu der die Nutzung der an die kDZS übermittelten Daten, die Rahmenbedingungen für diese Nutzung sowie die Vorgehensweisen und Regelungen bei der Weitergabe von Daten über die ES an Dritte zählen, erst im späteren Verlauf der HS I weiter konkretisiert wurden. Die Nutzungsmodalitäten für die Zeit nach Beendigung einer HS II konnten bis zum Ende der HS I jedoch nicht finalisiert werden. Während der Laufzeit der HS II sollen nur die Forschungsnehmer des Konsortiums Zugriff auf die Daten erhalten, danach soll der Datenbestand auch interessierten Dritten geöffnet werden. Speziell für die Konzeption des letzteren werden allerdings weitere Informationen benötigt, die erst im Rahmen einer möglichen HS II ermittelt bzw. geprüft werden können. Daher wurde dieser Themenkomplex zurückgestellt und für die Nutzung der Daten in HS I und HS II ein entsprechendes Übergangskonstrukt konzipiert. Die finale Ausarbeitung der Nutzungsmodalitäten obliegt primär dem BfS in seiner Rolle als Evaluierende Stelle. Im März 2020 hat es dazu ein Dokument zur Verfügung gestellt, in dem Datennutzungsabsichten und ein Grobkonzept zum Antragsverfahren für eine Nutzung der Daten dargestellt wurden. Dieses Dokument wurde vom UA BIPS den Unterlagen für das BAS beigefügt.

Die Genehmigungsunterlagen für den TU-Abgleich wurden gemäß den Wünschen des BAS angepasst und an das BAS gesendet. Nach Eingang des Vorab-Votums vom BAS zum TU-Abgleich im Juli 2020 sowie der Durchführung des eigentlichen Antragsstellungsverfahrens für den TU-Abgleich mit den Kassen bei den zuständigen Behörden wurden die Unterlagen zur Datenübermittlung an die kDZS aktualisiert und Anfang Oktober 2020 vom UA BIPS an das BAS übermittelt. Allerdings konnte das BAS aktuell noch keine zeitliche Perspektive für die finale Bearbeitung der Unterlagen nennen. Die Datenhaltung und Nutzung mittels DZS und ES ist ein Novum und ist auch noch nicht langfristig ausgestaltet. Dies bedingt Unsicherheiten bei der Entscheidungsfindung der beteiligten Institutionen. Deshalb erscheint es sinnvoll, das

Vorab-Votum des BAS als maßgebliche Behörde abzuwarten und als Grundlage für weitere Abstimmungen zu nutzen.

7.4.4 Testlauf des SOCIUM

Seitens des UA SOCIUM wurde in der HS I ein Testlauf für die Übermittlung des kMDS der BARMER in die kDZS durchgeführt (s. auch Kapitel 4.6.1). Da der kMDS auch Informationen zur TU umfasst und es bei der Umsetzung der TU-Abgleiche zu Verzögerungen gekommen ist, wurde der Testlauf anhand simulierter Daten ausgeführt. Da die BARMER darüber hinaus bis zum Ende der HS I mit der Umsetzung der TU-Abgleiche ausgelastet war, erfolgte die Umsetzung des Testlaufs ohne direkte Einbeziehung der BARMER. Die von der BARMER zu erledigenden Arbeitsschritte (Verschlüsselung des IDAT mit dem Meldetool sowie Übermittlung des verschlüsselten IDAT und des EDAT an das KKSB) wurden stattdessen vom UA LKR NRW bzw. UA SOCIUM übernommen. Durch dieses Vorgehen konnte der technische Ablauf der Übermittlung des kMDS der BARMER in die kDZS in der HS I wie geplant getestet werden.

Vom UA LKR NRW wurde für die Umsetzung des Testlaufs das Meldetool SecuNym-RT in der aktuellsten Version sowohl dem KKSB, als auch dem UA SOCIUM – in Vertretung für die BARMER – zur Verfügung gestellt. Im nächsten Schritt übermittelte der UA LKR NRW dem UA SOCIUM einen simulierten, bereits verschlüsselten IDAT von 1.000 Personen im XML-Format, anhand dessen der UA LKR NRW den technischen Ablauf der Datenübermittlung in die DZS prüfen konnte. Vom SOCIUM wurden anschließend die EDAT und die zugehörigen TU-Informationen simuliert. Das SOCIUM übermittelte den IDAT dann zusammen mit dem EDAT und dem Datensatz mit den TU-Informationen in XML-Format an das KKSB. Dort wurden zunächst die Datensätze für den kMDS (EDAT und TU-Informationen) zusammengeführt und anschließend im Meldetool verschlüsselt. Diese Datei wurde im Meldetool mit dem bereits vorverschlüsselten IDAT zusammengeführt, überverschlüsselt und an den PSD übermittelt. Nach Verarbeitung durch den PSD wurden die Testdaten in die kDZS

überführt und dort erfolgreich abgerufen. Insgesamt zeigte der Testlauf, dass der technische Ablauf der Übermittlung des kMDS der BARMER in die kDZS wie geplant funktioniert.

7.4.5 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

Nach Eingang des Vorab-Votums vom BAS zum Vorgehen bei der Datenübermittlung an die kDZS können die konkreten Abstimmungen mit Kassen und die Spezifikation der Genehmigungsmodalitäten erfolgen. Dies wird größtenteils erst in der HS II durchgeführt werden können. Danach können dann die technischen Vorbereitungen (z.B. Implementierung des Meldetools) bei den im Datenfluss beteiligten Institutionen und im Anschluss (nach Eingang der behördlichen Genehmigungen) die Übermittlung der Informationen aus den Kassendaten an die kDZS erfolgen. Weiterhin sind die Arbeiten zur Erstellung der kDZS-Kohorte und der EDAT sowie zur Modellierung der PS für die kDZS durchzuführen.

7.5 Amtliche Todesursachen

7.5.1 Verfügbarkeit

Der direkte TU-Abgleich ist nicht flächendeckend für Deutschland durchführbar, da hierzu die rechtlichen Voraussetzungen fehlen. Zum einen wird bei zentralen Einrichtungen mit bundesweiten Angaben zur individuellen TU keine rechtliche Grundlage für Abgleiche gesehen (z.B. Forschungsdatenzentrum der Statistischen Landesämter), zum anderen ist mit regionalen Haltern individueller TU durch die regional abweichende Gesetzgebung nur bei bestimmten Institutionen (wie z.B. den kooperierenden Krebsregistern in NRW, BY oder NI) eine Anreicherung der GKV-Daten mit amtlichen TU möglich.

Der Abgleich mit den drei beteiligten Krebsregistern zum Zweck der TU-Anreicherung erfolgt für diejenigen Versicherten, die zum Zeitpunkt des Austritts aus dem Versicherungsverhältnis

im dem Bundesland wohnhaft waren, welches durch das jeweilige Krebsregister abgedeckt wird.

Aus dem Abgleich mit dem Krebsregister NRW in der MACH II liegt beim UA BIPS die offizielle TU für die Versicherten von zwei Kassen bereits für die Datenjahre 2006 bis 2013 vor. Die Genehmigungsprozesse bei den mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen für die Anträge auf Nutzungserweiterung zum Zweck der TU-Anreicherung über einen Abgleich mit den beteiligten Krebsregistern sind derzeit für drei Kassen abgeschlossen, für eine noch laufend und für zwei noch nicht begonnen (s. Kapitel 7.2.3). Ein positives Vorab-Votum der maßgeblichen Behörde für die Nutzungserweiterung der Kassendaten liegt aber bereits vor, so dass erwartet wird, die noch ausstehenden Genehmigungsprozesse erfolgreich abzuschließen. Das SOCIUM hat im Verlauf der HS I einen Abgleich der Versicherten der BARMER mit dem LKR NRW für die Datenjahre 2006 bis 2018 umgesetzt. Dabei konnte für 135.302 Versicherte aus NRW die amtliche TU ergänzt werden (s. Kapitel 7.2.3).

7.5.2 Nutzung der Todesursachen

In der MACH II wurden vom UA BIPS Anreicherungen mit amtlichen TU für zwei Kassen mit dem UA LKR NRW durchgeführt. Basierend auf diesen Daten wurde eine Validierung des ebenfalls in der MACH II konzipierten TU-Algorithmus durchgeführt. Im Verlauf der HS I wurden die Ergebnisse dazu in der Fachzeitschrift BMJ Open veröffentlicht[23] (hier wird auch der Algorithmus beschrieben und in einem Schaubild dargestellt). In der HS I sollten ergänzende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die für NRW für die Jahre 2006 bis 2013 validierte Performance des TU-Algorithmus auch für andere Regionen (BY und NI), für spätere Jahre (bis 2017) und für andere Populationen (weitere Kassen: AOK Bremen/Bremerhaven, AOK NI, hkk, BARMER) gegeben ist. Grundlage für diese Sensitivitätsanalysen wären die zusätzlichen Informationen zur amtlichen TU, die über die in

[23] Verfügbar unter folgender URL: https://bmjopen.bmj.com/content/9/7/e026834 (letzter Zugriff: 11.05.2021)

der HS I geplanten weiteren Anreicherungen in den GKV-Daten ergänzt werden sollten. Da sich die hierzu erforderlichen Abgleiche mit den Krebsregistern von NRW, BY und NI unvorhergesehen stark verzögert haben (s.u.), konnten diese Prüfungen bisher nicht durchgeführt werden. Weiterhin sollten die zusätzlichen amtlichen TU Grundlage dafür sein, Prüfungen für mögliche weitere Optimierungsansätze (s. Kapitel 7.6) für den TU-Algorithmus vorzunehmen. Auch hierzu muss der Abschluss der Abgleiche abgewartet werden.

Die amtliche TU, soweit diese in den GKV-Daten angereichert werden kann, ist Bestandteil der in der HS II an die kDZS im Rahmen des Modells GKV zu übermittelnden Daten. Da diese Informationen originär nicht in den GKV-Daten enthalten sind und von einem anderen DH stammen, mussten zusätzliche Datenschutzmaßnahmen institutioneller und technischer Art und besondere Regelungen bei der Antragstellung für die Abgleiche berücksichtigt bzw. vorgenommen werden, um eine Übermittlung an die kDZS zu ermöglichen. So hat z.B. der UA SOCIUM für die im Rahmen von Abgleich und Übermittlung an die kDZS notwendigen Datenflüsse eine zusätzliche Vertrauensstelle etabliert (im Datenzugangsmodell des UA BIPS war bereits eine Vertrauensstelle integriert). Weiterhin mussten die genauen Spezifikationen der Datenflüsse zur kDZS bereits Gegenstand der Antragsunterlagen für die Abgleiche bei den Krebsregistern sein, um die spätere Verwendung der angereicherten amtlichen TU darzustellen.

7.5.3 Gründe für Verzögerungen

Verschiedene unvorhergesehene Ereignisse haben in der HS I zu Verzögerungen in den Abläufen des Modells GKV bezüglich der Anreicherung mit der amtlichen TU geführt.

Durch die Verzögerungen mit der Freigabe des offiziellen Starts der Projektphase HS I sowie durch den verspäteten Abschluss der Forschungs- und Entwicklungsverträge zwischen dem GU und den UA BIPS und SOCIUM, was dazu führte, dass Projektmitarbeiter*innen zum Teil erst später als ursprünglich geplant eingestellt werden konnten, verzögerten sich die direkten

Arbeiten an den Arbeitspaketen der beiden UA. Zudem bestanden seitens des UA LKR NRW zu Beginn der HS I personelle Engpässe im IT-Bereich, die sich insbesondere auf die Softwareentwicklung für das Modell der GKV-Daten – die direkten TU-Abgleiche (Coho-Client statt der ursprünglichen Verwendung von EpiCan) und die DZS (SecuNym-RT) – auswirkten.

Die dadurch entstehenden Verzögerungen und Planungsunsicherheiten führten seitens des UA SOCIUM zur Komprimierung auf jeweils einen direkten Abgleich mit den drei beteiligten Krebsregistern zum Ende der HS I. Gemeinsam mit dem Auftraggeber, dem GU und dem UA LKR NRW wurde beschlossen, dass der UA SOCIUM diese Abgleiche zeitlich unabhängig vom UA BIPS durchführt. Der Abgleich mit dem UA LKR NRW sollte dabei als Vorreiter für die anderen Abgleiche dienen, um etwaige Schwierigkeiten früh aufzudecken und zu beseitigen, bevor die Abgleiche mit dem EKN oder BKR oder seitens des UA BIPS mit den geplanten fünf Kassen aufgrund von Fehlern ebenfalls mehrfach wiederholt werden müssen. Um trotz der Staffelung des Vorgehens die zeitliche Verzögerung zu minimieren, erfolgte hier ein zeitnaher Austausch und eine enge Abstimmung zwischen den UA SOCIUM, BIPS und dem LKR NRW, so dass nicht erst nach Abschluss des Abgleichs zwischen den UA SOCIUM und LKR NRW, sondern schon nach erfolgreichen Zwischenschritten eine entsprechende Umsetzung für die Abgleiche mit den anderen Kassen und Krebsregistern erfolgen konnte.

Beim UA BIPS traten neben den eher projektinternen Gründen weitere unvorhergesehene projektexterne Gründe auf. Maßgeblich für Genehmigungen und Zustimmungen der zu beteiligenden Institutionen bezüglich der Einbindung von GKV-Daten ist das BAS, an dessen Einschätzung sich Kassen und Landesbehörden orientieren. Daher ist das Einholen einer solchen Einschätzung vom BAS („Vorab-Votum“) zu neuen Vorgängen bei der Übermittlung von Sozialdaten sozusagen eine Voraussetzung für die Einleitung von Genehmigungsprozessen bei den Kassen und den Landesbehörden. Die Grundlage für die Einholung einer solchen Einschätzung ist eine spezifische Darstellung der bei der Anreicherung durchzuführenden Datenflüsse und Prozesse. Das zentrale Element hierfür war (und ist) das oben bereits erwähnte Softwaretool (Coho-Client) des UA LKR NRW, das nur

verzögert bereitgestellt werden konnte. In der Folge waren die Abstimmungen mit den Krebsregistern sowie die Erstellung von Dokumenten für das BAS ebenfalls verzögert. Zusätzlich wurde die ursprüngliche zeitliche Planung für dieses Vorgehen durch unvorhergesehene personelle Engpässe beim BAS verzögert.

Im dritten Quartal 2020 wurde vom BAS ein positives Vorab-Votum zum TU-Abgleich erteilt. Ausgehend davon und basierend auf den zu dem Zeitpunkt bereits umfassend vorbereiteten Antragsunterlagen sind noch im gleichen Quartal bei vier der mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen die von den Kassen zu initiierenden Genehmigungsverfahren angelaufen. Parallel dazu hat das BAS die Abstimmungsverfahren mit den für die AOK Bremen/Bremerhaven und die AOK NI zuständigen Landesbehörden angestoßen. Im Zuge der Prozessierung der Genehmigungen sind allerdings noch im März 2021 vom BAS Rückfragen zu technischen Details des Datenflusses aufgetreten, die der UA BIPS zeitnah in Kooperation mit den beteiligten Institutionen beantworten konnten. Dies hatte aber eine weitere Verzögerung der Erteilung der Genehmigungen zur Folge.

Weiterhin hat eine der mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen (TK) im Verlauf der HS I einseitig und unvorhergesehen den geschlossenen Rahmenvertrag gekündigt. Dies hat zwar die im Rahmen der Mortalitätsevaluation benötigten Lieferungen von Leistungsdaten bis einschließlich des Datenjahrs 2018 nicht beschränkt, eine Abstimmung für die zusätzlichen Arbeiten im Zusammenhang mit den TU-Abgleichen war aber ohne bestehenden Rahmenvertrag nicht möglich. Das Institut hat sich im weiteren Verlauf der HS I intensiv um den Abschluss eines neuen Rahmenvertrages mit dieser Kasse bemüht. Inzwischen hat die Kasse einem neuen Vertrag zugestimmt, dieser ist aber erst Ende 2020 final geschlossen worden. Durch diese zusätzliche, unvorhergesehene und zeitlich nicht planbare Verzögerung konnte eine Durchführung von TU-Abgleichen in Kooperation mit dieser Kasse im Verlauf von HS I nicht mehr erfolgen.

Zusätzlich haben Maßnahmen infolge der SARS-CoV-2-Pandemie sowie personelle Umstellungen bzw. Engpässe bei zwei weiteren Kassen zu Verzögerungen geführt. So wurde

bei einer Kasse erst im Januar 2021 der Antrag auf Nutzungserweiterung an die zuständige Behörde gestellt. Eine andere Kasse hat weitere Zuarbeit für die TU-Abgleiche erst für den Herbst 2021 in Aussicht gestellt.

Parallel zu den Bemühungen im Genehmigungsprozess wurde die praktische Vorbereitung der TU-Abgleiche mit der Implementierung des Coho-Clients (Verschlüsselungssoftware, bereitgestellt vom LKR NRW) betrieben. Dies konnte für drei der mit dem BIPS kooperierenden Kassen umgesetzt werden. Leider hat sich die Durchführung der TU-Abgleiche aufgrund der erst zum Ende der HS I eingegangenen bzw. noch ausstehenden behördlichen Genehmigungen verzögert.

Geplant war, dass TU-Abgleiche für GKV-Daten in der HS I beim UA BIPS maximal das Datenjahr 2017 (je nach Lieferung durch die einzelnen Kassen und erfolgter Aufbereitung) einschließen würden. Weiterhin war bereits vor Beginn der HS I geplant, dass zumindest für das ebenfalls benötigte Datenjahr 2018 (und eventuell weitere, frühere Datenjahre) die TU-Abgleiche in der HS II stattfinden müssen.

Bei den TU-Abgleichen zwischen der BARMER, dem SOCIUM und den beteiligten Krebsregistern kam es neben den oben genannten projektinternen Verzögerungen zum Ende der HS I zu weiteren Hindernissen. Zunächst musste vor Beginn des Abgleiches eine kurzfristig auf Seiten des UA LKR NRW erforderlich gewordene Genehmigung mit diesem UA für die Umsetzung des TU-Abgleichs vom UA SOCIUM beantragt werden. Nachdem die Genehmigung von den zuständigen Gremien erteilt wurde, musste noch abschließend von Seiten des UA LKR NRW eine Datennutzungsvereinbarung aufgesetzt und mit dem UA SOCIUM geschlossen werden. Nach dem Abschluss der Vereinbarung wurde die BARMER mit der Re-Identifikation der Abgleichskohorte der vom UA SOCIUM selektierten Versicherten beauftragt. Bei der anschließenden Aufbereitung und Erstellung der für den Coho-Client benötigten XML-Dateien traten bei der BARMER kleinere Schwierigkeiten auf, die zu Beginn des ersten Quartals 2021 in Abstimmung zwischen den UA LKR NRW und SOCIUM sowie der BARMER gelöst werden konnten. Folgend wurden die verschlüsselten Daten von der

BARMER an das UA LKR NRW übermittelt und der Abgleich durchgeführt. Die daraufhin vom UA LKR NRW an den UA SOCIUM übermittelten TU-Informationen wurden dann vom SOCIUM mit dem SOCIUM-Datensatz verknüpft. Erste Auswertungen der verknüpften Daten ergaben, dass die amtliche TU bei 131.355 Versicherten aus NRW erfolgreich ergänzt werden konnte. Bei 18.570 laut Kassendaten verstorbenen Versicherten konnte jedoch kein direkter Abgleichtreffer erzielt werden. Im nächsten Schritt wurde vom LKR NRW daher eine manuelle Nachbearbeitung möglicher Treffer umgesetzt. In der Folge konnte vom UA SOCIUM im SOCIUM-Datensatz die amtliche TU bei 3.947 weiteren Versicherten aus NRW ergänzt werden. Somit verblieben 14.623 laut Kassendaten verstorbene Versicherte, für die weiterhin kein Abgleichtreffer erzielt werden konnte. Eine stichprobenhafte Auswertung dieser Fälle durch die BARMER ergab, dass ungefähr die Hälfte dieser Versicherten zuletzt in einem Pflegeheim lebte, wodurch es, nach Rücksprache mit dem UA LKR NRW, zu Abweichungen zwischen den bei der BARMER und beim LKR NRW vorliegenden Adressen kommen kann. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Anteil der Abgleichtreffer von 2006 bis 2018 kontinuierlich anstieg. Dies deutet darauf hin, dass sich die Qualität der Stammdaten der BARMER im Laufe der Jahre verbessert hat. In den für die Evaluation relevanten Datenjahren ist der Anteil der Abgleichtreffer am höchsten. Für alle Versicherten (mit und ohne Abgleichtreffer) wird die mögliche Todesursache Brustkrebs darüber hinaus mit dem modifizierten GAGNON-Algorithmus ermittelt.

Zum Ende der HS I lagen im SOCIUM-Datensatz somit amtliche TU für 135.302 Versicherte aus NRW vor, der Abgleich mit dem LKR NRW ist damit abgeschlossen. Da die Abgleiche mit dem EKN und BKR – wie mit dem GU, den UA LKR NRW und BIPS, der BARMER und den kooperierenden Krebsregistern vereinbart – nach Abschluss des Abgleichs mit dem UA LKR NRW durchgeführt werden sollten, werden diese Abgleiche erst nach dem Ende der Projektlaufzeit der HS I abgeschlossen.

Folgende Arbeiten konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt (23.08.2021) abgeschlossen werden:

- Abgleiche von zweier Kassen mit dem LKR NRW

Folgende Arbeiten laufen zum jetzigen Zeitpunkt (23.08.2021) noch:

- Abgleiche von 2 Kassen mit LKR NRW
- Abgleiche von 4 Kassen mit BKR und EKN

Folgende Arbeiten konnten in der HS I nicht abgeschlossen werden:

- Genehmigungsverfahren zur TU-Anreicherung für zwei Kassen
- Praktische Umsetzung der technischen Vorbereitungen und der TU-Anreicherung für zwei Kassen

7.5.4 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

Wie beschrieben sind die Vorbereitungen beim UA BIPS für die in der HS I geplanten Abgleiche mit den Krebsregistern für drei der mit dem BIPS kooperierenden Kassen aktuell weit fortgeschritten und können im Zeitraum zwischen der HS I und der HS II oder zu Beginn der HS II durchgeführt werden. Ob bereits das Datenjahr 2018 eingeschlossen werden kann, muss dann für jede einzelne Kasse geprüft werden (s.u.).

Für die UA BIPS und SOCIUM gilt, dass zumindest für die Abgleiche beim EKN für die Daten aus dem Jahr 2018 ein weiteres Genehmigungsverfahren zu Beginn der HS II durchlaufen werden muss (s. Kapitel 7.2).

Anschließend an die zu Beginn der HS II durchführbaren bzw. bereits erfolgten Abgleiche können dann die oben angesprochenen abschließenden Sensitivitätsanalysen und Prüfungen der Optimierungsansätze zum TU-Algorithmus beim UA BIPS und SOCIUM erfolgen.

Um alle für die Evaluation bzw. für eine Übermittlung an die kDZS vorgesehenen Datenjahre mit der amtlichen TU anzureichern, müssen (wie ursprünglich geplant) im Verlauf der HS II für das Datenjahr 2018 (Daten dieses Jahres werden beim UA BIPS erst Anfang der HS II nutzbar sein) für die mit dem UA BIPS kooperierenden Kassen und Krebsregister noch Abgleiche durchgeführt werden. Da entsprechende Abgleiche und Datenflüsse mit allen beteiligten

Institutionen dann bereits (für frühere Datenjahre) durchgeführt worden sein werden, wird davon ausgegangen, dass für den Abgleich für das Datenjahr 2018 keine neuen technischen Vorbereitungen notwendig sein werden. Die Abgleiche können folglich analog zu den vorherigen durchgeführt werden. Zudem wird die zu bearbeitende Datenmenge für nur ein Datenjahr (2018) vergleichsweise gering sein.

Für die TK und die AOK Bremen/Bremerhaven wird es notwendig sein, die TU-Abgleiche für alle Datenjahre (nicht nur für 2018) in der HS II durchzuführen. Die Umsetzung ist bereits gut vorbereitet. Da der neue Rahmenvertrag mit der TK bereits abgeschlossen wurde, können bereits die Verhandlungen mit der Kasse zu Zusatzarbeiten (wie im Rahmen der Abgleiche erforderlich) erfolgen. Darüber hinaus haben die TK und die AOK Bremen/Bremerhaven mit dem UA BIPS bereits einen Abgleich in der MACH I und MACH II durchgeführt und kennen das Vorgehen. Des Weiteren gibt es vom BAS, als maßgeblich genehmigender Behörde, ein positives Vorab-Votum zum Vorgehen zu den jetzt geplanten Abgleichen. Darüber hinaus werden vom BAS aktuell Genehmigungen für zwei weitere mit dem BIPS kooperierende Kassen bearbeitet. Ergänzend ist allerdings auch zu benennen, dass die TK in Zukunft die Datenlieferungen selbst und die anfallenden Zusatzarbeiten dem UA BIPS in Rechnung stellen wird.

Beim UA SOCIUM ist aufgrund der oben beschriebenen Verzögerungen beim TU-Abgleich mit dem UA LKR NRW davon auszugehen, dass die Abgleiche mit dem EKN und BKR erst nach dem Ende der Projektlaufzeit der HS I abgeschlossen werden. Der TU-Abgleich mit dem EKN für das Datenjahr 2018 soll planmäßig in der anvisierten HS II erfolgen, da die entsprechenden Todesursacheninformationen noch nicht verfügbar sind.

7.6 Todesursachen-Algorithmus

7.6.1 Validierung des aktuellen Algorithmus

Der TU-Algorithmus (in seiner jetzigen Form) wurde auf Basis der mithilfe der Abgleiche in der MACH II angereicherten GKV-Daten validiert[24]. Die Grundlage für die Validierung war eine Stichprobe von mehr als 22.000 verstorbenen versicherten Frauen, für die eine amtliche TU ergänzt werden konnte und die 2.450 Brustkrebstodesfälle einschloss. Verglichen mit der amtlichen TU zeigten sich speziell im für die Mortalitätsevaluation relevanten Altersbereich gute Übereinstimmungen für die mit dem Algorithmus bestimmte TU (verstorben an Brustkrebs: ja/nein). Auf Populationsebene konnten die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI stammenden altersspezifischen Raten für Tod durch Brustkrebs im Studienzeitraum gut nachgebildet werden. Deutlichere Abweichungen zeigten sich nur für die Altersgruppe 85 Jahre und älter. Allerdings wird diese Altersgruppe aufgrund des Studiensettings in den Auswertungen dieser Studie nicht von Bedeutung sein. Es ist vorgesehen (s. Kapitel 7.7), eine offene Studienkohorte für die Analysen zu verwenden. Frauen im teilnahmeberechtigenden Alter werden über einen längeren Zeitraum (=Rekrutierungszeitraum) sukzessive in die Studienpopulation aufgenommen. Nur in den ersten Jahren dieses Rekrutierungszeitraums wird ein größerer Anteil dieser Frauen höheren Alters sein. Später werden die Frauen, die soeben das teilnahmeberechtigende Alter von 50 Jahren erreicht haben, einen größeren Anteil abbilden. Zudem wird gefordert, dass Frauen bei Studieneintritt Screening-naiv sein sollen, was auch eher auf jüngere Frauen zutreffen wird. Bei einer vom Studiensetting bedingten maximalen Nachverfolgungsdauer von zehn Jahren würden diese Frauen im Verlauf der Nachverfolgung den Altersbereich von ca. 50 bis 65 Jahren durchlaufen. Das ist das Alterssegment, in dem der TU-Algorithmus mit einer Spezifität von 97,4 %, einer Sensitivität von 92,5 %, einem negativen prädiktiven Wert von 98,9 % und

[24] Die dazugehörigen Ergebnisse sowie eine Beschreibung des modifizierten Algorithmus sind in der von Experten begutachteten Open-Access-Fachzeitschrift „BMJ Open“ veröffentlicht worden. Verfügbar unter folgender URL: https://bmjopen.bmj.com/content/9/7/e026834 (letzter Zugriff: 25.02.2021)

einem positiven prädiktiven Wert von 83,7 % gute Werte aufweist, wenngleich weitere Optimierungen erstrebenswert wären (s.u.).

In die Validierung wurden Versichertendaten von zwei großen, überregional agierenden Krankenkassen einbezogen. Kassenspezifische Auswertungen zeigten keine relevanten Unterschiede in der Performance des TU-Algorithmus. Hier ist zu erwarten, dass bei einer Anwendung des TU-Algorithmus auf Daten weiterer kooperierender Kassen eine vergleichbare Performance erreicht werden kann. Eine diesbezügliche Validierung kann allerdings erst nach Abschluss der neuen TU-Abgleiche erfolgen (s. Kapitel 7.5.3).

7.6.2 Anwendbarkeit in den GKV-Daten

Zu der validierten Version des TU-Algorithmus (s. Kapitel 7.6.1) wurde eine Programmieranweisung erstellt und zwischen den UA SOCIUM und BIPS abgestimmt. Beide UA haben eine entsprechende Programmierung mit Anpassungen an den jeweils spezifischen Datenstand angefertigt und für die Datenjahre bis 2015 (BIPS für AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, hkk und TK) bzw. bis 2018 (SOCIUM für BARMER) umgesetzt. Im Zuge einer geänderten Struktur hinsichtlich der Übernahme von Daten in die Datenbank beim UA BIPS und einer entsprechenden Anpassung der Datenbank musste die Programmierung des TU-Algorithmus für die Anwendung beim UA BIPS ebenfalls angepasst werden. Eine nachfolgende Prüfung ergab, dass sich dabei die Performance des Algorithmus praktisch nicht geändert hat. Beim UA BIPS ist weiterhin eine Anpassung der Programmierung des TU-Algorithmus für die Datenjahre bis 2017 (AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, hkk und TK) erfolgt, so dass in einer (noch durchzuführenden) Umsetzung jetzt auch die Datenjahre 2016 und 2017 miteinbezogen werden können.

Die AOK NI ist hier gesondert zu betrachten. Zum einen wird erwartet, dass für diese regional agierende Kasse über die für Niedersachsen mit dem EKN durchzuführenden TU-Abgleiche die Daten des weitaus überwiegenden Anteils der verstorbenen Versicherten dieser Kasse mit

der amtlichen TU angereichert werden können (Anteile der Verstorbenen der Studienpopulation der AOK-NI nach letztem Wohnsitz: NI 96,37 %, NRW 1,10 %, BY 0,13 %, andere Bundesländer 2,40 %). Zum anderen erfordert die Nutzung des TU-Algorithmus für die Daten der AOK-NI spezifische Anpassungen (erforderlich aufgrund der Besonderheiten der von der AOK-NI gelieferten Daten: s. Kapitel 7.3.1), deren Auswirkungen auf die Güte des Algorithmus neu geprüft werden müsste. Auch hierzu wären allerdings die per Abgleich ergänzten amtlichen TU erforderlich. Da die Abgleiche (hier speziell für das EKN und die AOK NI) noch nicht abschließend umgesetzt sind, ist diese Prüfung noch nicht erfolgt.

7.6.3 Weitere Optimierung des Algorithmus

Mit dem TU-Algorithmus wurde ein für Daten des kanadischen Gesundheitssystems erstellter Algorithmus aufgegriffen und an die hier relevante Zielpopulation (an MSP-teilnahmeberechtigte Frauen) und Datenquelle (dt. GKV-Daten) adaptiert. Dazu wurden verschiedene Adaptionsvarianten miteinander verglichen. Der angepasste TU-Algorithmus wurde validiert und zeigte gute Ergebnisse auf Populations- und Individualebene (s. o.). Die ausgewählte Variante des TU-Algorithmus stellt bei hohen Werten für Spezifität und negativem prädiktivem Wert einen Kompromiss in Form einer möglichst hohen Sensitivität und einem nicht zu niedrigen positiven prädiktiven Wert dar.

Aufgrund der hohen Relevanz des Endpunktes „Brustkrebs-assoziierter Tod“ für die Evaluation des MSP ist jedoch eine weitere Optimierung des TU-Algorithmus erstrebenswert. Hierfür wurde das Potenzial verschiedener methodischer Herangehensweisen (Random Forest Methoden, Sichtung von Versichertenprofilen) systematisch eruiert. Als besonders vielversprechend, auch aufgrund der Erfahrung aus anderen Projekten, erscheint die strukturierte Sichtung von Versichertenprofilen, d.h. eine inhaltlich orientierte Methode. Dabei werden – über die im Algorithmus enthaltenen Informationen (hauptsächlich ambulante und stationäre Diagnosen) hinaus – weitere Informationen wie die Diagnosen anderer Krebserkrankungen, schwerwiegende sonstige Ereignisse sowie relevante Prozeduren und

Operationen in einem definierten Zeitraum vor dem Tod betrachtet. Dies erfolgte in einer Stichprobe an Frauen, für die sowohl die offizielle TU aus dem in der MACH II erfolgten Abgleich als auch die durch den Algorithmus bestimmte TU vorlag. Die Vorbereitungen der Sichtung von Patientenprofilen sind abgeschlossen. Die nächsten Arbeitsschritte umfassen die systematische Sichtung, die Beschreibung von Mustern, die Überführung der Muster in einen Algorithmus, die Erstellung von SAP und DMP zur Programmierung des Algorithmus, die Programmierung des Algorithmus und schließlich dessen Anwendung. Im Anschluss an die erste Anwendung empfiehlt sich eine weitere Sichtung einer Stichprobe, um die Entscheidungsregeln in einer unabhängigen Stichprobe zu überprüfen.

7.6.4 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

Nach Abschluss der neuen Abgleiche (s. Kapitel 7.5) kann überprüft werden, ob erstens der TU-Algorithmus auch bei den Daten der anderen Kassen die gleiche gute Performance zeigt, ob zweitens die Anwendung des Algorithmus für Daten aus anderen Bundesländern die gleichen Werte bei den Gütemaßen erreicht und ob drittens die Optimierungsansätze für den TU-Algorithmus zu einer Verbesserung der Performance führen, wobei der bereits validierte Algorithmus als Benchmark dienen würde.

Abschließend würde (nach etwaigen Weiterentwicklungen) mithilfe des finalen TU-Algorithmus für die Verstorbenen der gesamten Basiskohorte (s. auch Kapitel 7.3) die TU „Tod durch Brustkrebs: ja/nein“ bestimmt werden. Diese Information kann dann in den Evaluationsanalysen als Zielgröße genutzt werden (s. nächster Abschnitt) und würde danach auch Eingang in die an die kDZS zu übermittelnden EDAT finden.

7.7 Analysemethodik

Unter Beteiligung aller UA finden seit dem vierten Quartal 2018 etwa vierteljährlich gemeinsame wissenschaftliche Treffen statt, die hauptsächlich dazu dienen sollen, die Auswertungsmethodik weiterzuentwickeln. Diese Treffen wurden ursprünglich vom UA BIPS initiiert und werden BIPS-seitig mit nicht direkt in das Projekt involvierten personellen Ressourcen mit statistischer Expertise ergänzt. Im Kontext der Arbeit an den vielseitigen Herausforderungen des Auswertungsdesigns wird insbesondere die Arbeit einer Forschergruppe der Harvard-Universität herangezogen. Diese Gruppe hat in einer vergleichbaren Studie zum Koloskopie-Screening das Prinzip der sogenannten Emulated Target Trials bereits erfolgreich angewandt und eine weitere Studie zu Brustkrebs-Screening veröffentlicht, die mit diesem Ansatz ausgewertet wurde. Im Rahmen der Bemühungen, diesen Auswertungsansatz auf die Evaluation des deutschen MSP (und auf die deutschen Versichertendaten) anzupassen, wurde Xabier García de Albéniz, ein Experte auf dem Gebiet und Mitglied der genannten Forschergruppe, zum wissenschaftlichen Treffen am 24. September 2019 eingeladen. Dort stellte er Ergebnisse der zu dem Zeitpunkt noch unveröffentlichten Studie zum Brustkrebs-Screening in US-amerikanischen Medicare-Daten vor (García-Albéniz et al., 2020). Auf Basis der Ergebnisse und Diskussionen dieses wissenschaftlichen Treffens wurde mit der Erstellung eines Studienprotokolls basierend auf dem Emulated Target Trial-Ansatz begonnen (Details werden im Folgenden beschrieben).

7.7.1 Übersicht: Einsatzmöglichkeiten der PS-Methodik

Im geplanten Vorhaben werden Beobachtungsdaten zur Schätzung des (kausalen) Effekts des MSPs auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität verwendet. Um dies zu ermöglichen, müssen insbesondere zwei Arten möglicher Verzerrung vermieden bzw. durch eine angemessene Analysemethodik berücksichtigt werden: Erstens die Verzerrung des Effekts durch eine ungleiche Verteilung von Variablen, die mit Brustkrebs bzw. Brustkrebsmortalität assoziiert

sind (Confounder) und zweitens zeitabhängige Verzerrungen (z.B. immortal time bias[25]). Die zweite Art der Verzerrung kann durch ein angemessenes Studiendesign weitestgehend vermieden werden (für eine ausführliche Beschreibung s. Ausführungen zum Target Trial Ansatz unten). Um die erste Art von Verzerrung bestmöglich zu berücksichtigen, werden neben der systematischen Betrachtung der einzelnen Confounder auch PS-Verfahren verwendet.

Ein PS ist in dem hier gewählten Ansatz definiert als die Wahrscheinlichkeit einer Person, die Behandlung zu erhalten, bedingt auf das Set der relevanten Kovariablen. Das Set der Kovariablen muss dabei einerseits relevante Confounder (d.h. Variablen, die sowohl mit der Screening-Teilnahme als auch mit Brustkrebsmortalität assoziiert sind) enthalten. Andererseits kann die statistische Effizienz gesteigert werden, wenn auch Variablen, die nur mit der Brustkrebsmortalität assoziiert sind, ins PS-Modell miteinbezogen werden. Variablen die nur mit der Screeningteilnahme, nicht aber mit Brustkrebsmortalität assoziiert sind, sollten nicht im PS-Modell enthalten sein, da sie zu einer weiteren Verzerrung führen können.

Sobald PS berechnet wurden, bieten sich mehrere Arten der Adjustierung, wie z.B. PS-Matching, Stratifizierung nach Quantilen der PS-Verteilung und Gewichtung (inverse probability of treatment weighting), an. Die gängigsten Methoden sind PS-Matching und PS-Gewichtung. Das PS-Matching eignet sich für Studiendesigns mit einer einmaligen Behandlung zu Baseline, was z.B. auch bei einem „Intention-to-Treat“ (ITT) Ansatz der Fall wäre (s.u.), wobei behandelte Personen gemäß des PS mit nicht behandelten Personen gematcht werden. Hierbei kann u.a. exakt auf ein Quantil der PS-Verteilung gematcht werden oder innerhalb eines vorbestimmten Fehlerraumes auf den exakten PS-Wert. Durch das Matching werden die zu vergleichenden Gruppen angeglichen, um Verzerrungseffekte bestmöglich zu vermeiden.

[25] Nähere Informationen sind verfügbar unter folgender URL: https://www.bmj.com/content/340/bmj.b5087 (letzter Zugriff: 16.05.2021)

In Studiendesigns mit einer Behandlung über einen längeren Zeitraum, wie z.B. wiederholte Screeningteilnahmen alle zwei Jahre, kann PS-Matching nicht eingesetzt werden, da hier nur für Verzerrungen zu Baseline adjustiert wird. In solchen Designs kann eine PS-Gewichtung verwendet werden, wobei über die Zeit hinweg immer wieder PS berechnet werden und post-Baseline Informationen in die Berechnung der PS eingehen.

7.7.2 Propensity Score-Methodik für Studiendesign mit fixem Zeitfenster

Das in der MACH II zunächst vorgeschlagene Design sieht ein fixes Zeitfenster vor, um Frauen entweder als N-TN oder als TN zu klassifizieren. Hierbei kann die Baseline als ein fester Zeitpunkt (z.B. 1. Januar 2009) definiert werden. Für die Einteilung der Frauen in N-TN und TN kann dann das Teilnahmeverhalten in einem vorher definierten Zeitraum (z.B. ein Quartal) beginnend mit der Baseline verwendet werden. Um den PS zu berechnen, werden Informationen von vor der Baseline verwendet.

In obigem Design würde das Screening als Punktbehandlung zu Baseline betrachtet. Dies entspricht einem Intention-to-Treat-Effekt, bei dem nur die Behandlung zu Baseline von Interesse ist und nicht auf das Screening-Verhalten im weiteren Follow-Up geachtet wird. Da sich im Follow-Up die Vergleichsgruppen annähern (N-TN können später teilnehmen und TN können den darauffolgenden Screening-Untersuchungen fernbleiben), wird hier der wahre Effekt des Screenings unterschätzt, d.h. es gibt einen Bias in Richtung eines Nulleffekts.

7.7.3 Methodik für Studiendesign mit dynamischer Kohorte

Die oben beschriebene Methodik für ein festes Zeitfenster nutzt nur einen Bruchteil der longitudinalen Datengrundlage. Um eine effizientere Schätzung zu ermöglichen und auch das Screening-Verhalten über die Zeit hinweg zu berücksichtigen, wird der Ansatz auf eine dynamische Kohorte ausgeweitet. Hierfür wird ein Ansatz für Beobachtungsstudien verfolgt, bei dem ein “Target Trial“ emuliert wird. Ausgangspunkt ist hierbei die Spezifikation einer RCT

(dies wäre das Target Trial), die man idealerweise für die beabsichtigte Fragestellung nutzen würde. Dann wird ein Design für die Beobachtungsstudie gewählt, das dem des Target Trials in wichtigen Aspekten entspricht und dadurch das Target Trial praktisch emuliert (Tabelle 1 in Anlage 6). Um bei der vorhandenen Datenbasis eine möglichst hohe statistische Effizienz der Analysen zu erreichen, wird diese Emulation des Target Trials mehrfach in konsekutiv aufeinanderfolgenden Zeitfenstern wiederholt. Einzelne Target Trials werden dazu quartalsweise emuliert, wobei die Baseline eines Trials immer der erste Tag des jeweiligen Quartals ist. Wie im Vorgehen mit einem festen Zeitfenster erfolgt die Zuweisung zu Screening-Strategien (=Studienarme) anhand des Screening-Verhaltens im Baseline-Quartal. Vorgesehen ist, in dem emulierten Target Trial hinsichtlich des Teilnahmeverhaltens in der Studienkohorte drei Studienarme zu differenzieren: 1) Frauen ohne Teilnahme (dies würde der Kontrollgruppe entsprechen), 2) Frauen mit Teilnahme bei Einschluss in die Studie (unabhängig vom weiteren Teilnahmeverhalten) und 3) Frauen mit regulärer Teilnahme (Teilnahme bei Einschluss und in der Folge alle zwei Jahre für die Dauer des Follow-Ups oder bis die Frau älter als 69 Jahre ist). Im weiteren Follow-Up werden Frauen dann zensiert, wenn sie gegen die zugewiesene Behandlungsstrategie verstoßen. So wird eine N-TN zensiert, wenn sie an einem Screening teilnimmt bzw. eine TN, wenn sie dem nächsten regulären Screening fernbleibt. Allerdings werden Frauen nicht zensiert, nachdem sie eine Brustkrebsdiagnose erhalten haben. Um Verzerrungen, die sich aus der Zensierung ergeben können, entgegenzuwirken, ist eine Adjustierung für (post-Baseline) Kovariablen vorgesehen. Hierfür werden im Zeitverlauf wiederholt PS berechnet und für eine Adjustierung durch inverse probability weighting verwendet. Auf diese Weise wird erreicht, dass mit den Analysen der Per Protocol-Effekt der Screening-Strategien geschätzt werden kann.

In der HS I wurde ein Studienprotokoll aufgesetzt, in dem die geplanten Analysen für die Evaluation des MSP beim UA BIPS und beim UA SOCIUM beschrieben sind. Dieses Studienprotokoll soll baldmöglichst in einem Journal mit Peer-Review Prozess veröffentlicht werden. Für ein entsprechendes Emulated Target Trial wurde ein Flow Chart erzeugt, das die auf Basis des jetzigen Datenbestandes im BIPS generierten Größe der potenziellen

Studienpopulation nach Anwendung der Einschluss-/Ausschlusskriterien für die im Studienprotokoll spezifizierten Studienarme zeigt (Abbildung 13).

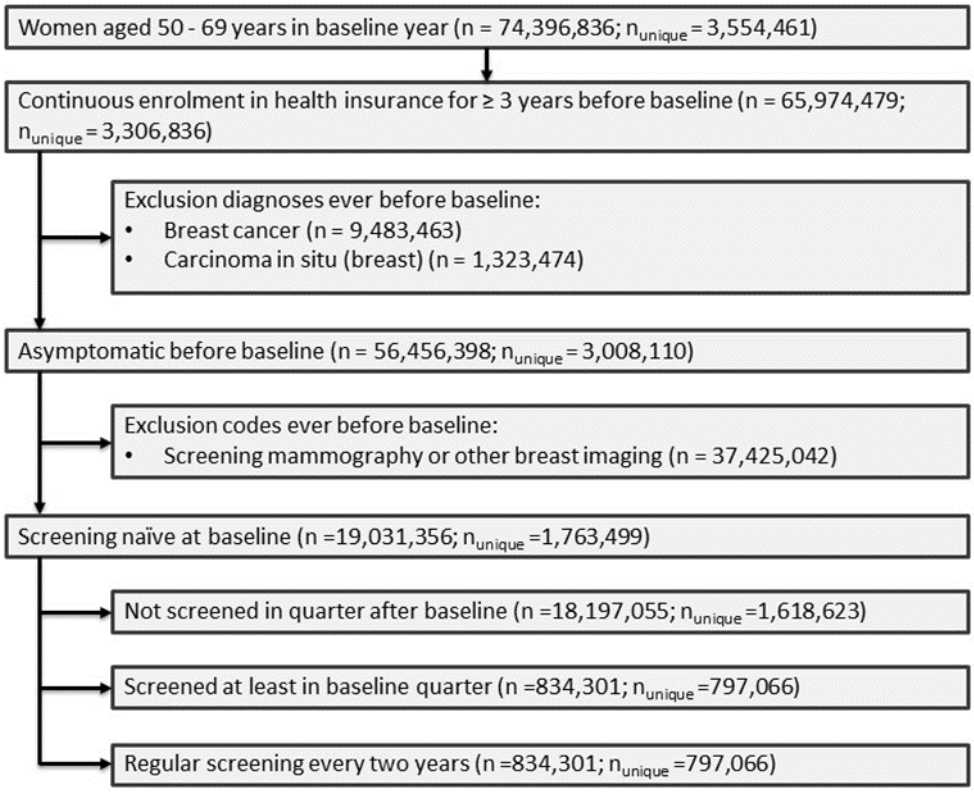


Abbildung 13: Flussdiagramm zu Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienkohorte des Emulated Target Trials.

Hierbei gibt n die Anzahl an Einträgen im Datensatz und n_{unique} die Anzahl an Frauen an (Informationen von Frauen können geklont werden und mehrmals in die Analyse einfließen). Für diese Analysen wurden Daten der AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, hkk Krankenkasse und TK (die Techniker) von 2004 bis 2016 verwendet. Die Informationen von Frauen wurden geklont und jeweils ein Klon wurde allen Screeningarmen zugewiesen, mit denen das beobachtete Screeningverhalten im Kalenderquartal nach Baseline übereinstimmte. Screeningarme, die ein Screening im ersten Quartal vorsehen, haben identische Fallzahlen, da sie sich nur in den Zensierungsregeln im späteren Follow-Up unterscheiden. Für die Analyse eines Subgruppeneffekts in screening-affinen Frauen ergibt sich ein Fallzahlverlust von 32,6 % (screening-naiv bei Baseline: 12.819.058; n_{unique} = 1.503.094).

Vorgesehen ist, der Fragestellung zum potenziellen Einfluss der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität mit zwei Hauptanalysen (einmal für die Gesamtpopulation teilnahmeberechtigter Frauen und einmal für eine gemäß ihrer Teilnahme an anderen Vorsorgemaßnahmen eingeschränkte Population) nachzugehen. Für eine fundierte Interpretation der daraus resultierenden Ergebnisse werden die Hauptanalysen durch Sensitivitäts-, Subgruppen- und stratifizierte Analysen ergänzt (für weitere Details s. Anlage 6). Es wurde weiterhin festgelegt, dass in diesen Analysen der Effekt von MSP-Teilnahme auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität in Form von kumulativen Inzidenzkurven geschätzt werden soll. In dieser Form können Effekte über die Zeit hinweg beobachtet werden, wohingegen bei Schätzung eines Effekts zu einem bestimmten Zeitpunkt wichtige zeitabhängige Effekte nicht erkannt würden. So ist es z.B. zu erwarten, dass der Effekt des Screenings erst nach mehreren Jahren Follow-Up sichtbar sein wird. Gleichzeitig wäre ein starker Effekt innerhalb der ersten Follow-Up Jahre ein Indiz für Verzerrungen, die noch nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

7.7.4 Optimierung des PS-Modells

In der MACH II wurde eine datengetriebene Variablenselektion (high-dimensional propensity score (hdPS)) verfolgt. Hierbei werden hunderte Variablen basierend auf Häufigkeiten und Assoziationen ausgewählt, wobei dieser Ansatz nur für ein Vorgehen mit festem Zeitfenster geeignet ist. Außerdem wurde in der MACH II festgestellt, dass eine vergleichbare Adjustierung mit unterschiedlichen Anzahlen an Kovariablen erreicht werden konnte. Um das Verfahren zur Berechnung der PS effizienter zu machen und auf eine geringere Anzahl an Kovariablen angewiesen zu sein, wurde in der HS I eine inhaltlich motivierte Variablenauswahl vorgenommen, die auch Vorteile hinsichtlich Transparenz bietet. Hierbei wurden vor allem Faktoren betrachtet, die das Brustkrebsrisiko beeinflussen, aber auch Variablen, welche die Sterblichkeit allgemein beeinflussen. Eine graphische Darstellung der kausalen und inhaltlichen Überlegungen ist im Supplement zum Studienprotokoll einsehbar (s. Anlage 6).

Neben der inhaltlichen Auswahl der relevanten Faktoren wurden Programme geschrieben, um diese Variablen aus den in GePaRD verfügbaren Daten (2004-2016, Kassen: AOK, DAK, hkk, TK) herzuleiten. Hierfür wurden in Deutschland sesshafte Frauen im Alter von 50-69 Jahren betrachtet, die vor Baseline eine durchgehende Versicherungszeit von mindestens zwei Jahren haben und in dieser Zeit weder eine Brustkrebsdiagnose noch eine Mammographie erhalten haben. Mit den resultierenden Datensätzen wurden N-TN (N = 1.311.682) und TN (N = 1.562.147) hinsichtlich Imbalancen der relevanten Faktoren verglichen und auch die Entwicklung der Faktoren im Zeitverlauf analysiert, wobei der Teilnahmestatus anhand des Teilnahmeverhaltens während eines Jahres nach Baseline bestimmt wurde. Die Faktoren, die sich zwischen TN und N-TN deutlich unterschieden haben, waren u.a. post-menopausale Hormontherapie (17 % bei N-TN versus 26 % bei TN) und Übergewicht (12 % in N-TN versus 16 % bei TN). Weiterhin war ersichtlich, dass sich N-TN und TN hinsichtlich der Inanspruchnahme von präventiven Maßnahmen (mit Ausnahme des Hautkrebsscreenings) stark unterscheiden, wie in der folgenden Tabelle 11 dargestellt ist.

Tabelle 11: Inanspruchnahme präventiver Früherkennung bei TN und N-TN am MSP

Präventive Maßnahme	**Prozentualer Anteil der Nicht-Teilnehmerinnen**	**Prozentualer Anteil der Teilnehmerinnen**
Health Check-Up ab 35 J.	34	47
Hautkrebsscreening	15	17
Influenza-Impfung	20	28
Koloskopie	2	4
Pap-Test	39	68
Pap-Test oder Brustabtastung	41	71
Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT)	17	31

Mit den Ergebnissen dieser Analysen konnte ein inhaltlich motiviertes Auswertungskonzept entworfen werden, das für die Analyse einer longitudinalen Kohorte geeignet ist. Außerdem wurde der Entschluss gefasst, in der Hauptanalyse auch eine Auswertung durchzuführen, in die nur Frauen eingeschlossen werden, die in den drei Jahren vor Baseline an mindestens

zwei der oben gezeigten präventiven Maßnahmen teilgenommen haben (Restriktion). Der Vergleich der Analysen mit und ohne Restriktion wird einen weiteren Einblick geben, ob die Confounder ausreichend berücksichtigt werden konnten.

7.7.5 Berechnung von PS für die DZS

Für die an die kDZS zu übermittelnden EDAT (s. Kapitel 7.1, Tabelle 6) soll ein reduzierter Datensatz mit einer Zeile pro Person erzeugt werden. Für diesen Datensatz wird ein PS berechnet, der z.B. für eine Intention-to-Treat-Analyse mit festem Zeitfenster genutzt werden kann. Dabei würden Frauen anhand ihres Screening-Verhaltens in einem bestimmten Zeitraum nach einer vorher definierten Baseline in TN und N-TN eingeteilt. Geschätzt würde dann der Effekt eines Screenings innerhalb dieses Zeitraums auf die Brustkrebsmortalität im weiteren Verlauf, unabhängig vom späteren Screening-Verhalten der Frauen. Es muss hervorgehoben werden, dass ein PS immer individuell auf eine gegebene Fragestellung angepasst werden muss und externe Forschungsnehmer nicht beliebige Fragestellungen mit einem einzigen PS durchführen können. Da diese Fragestellungen möglicher zukünftiger Nutzer dieser Daten aber nicht bekannt sind, wird der hier gewählte Ansatz als der derzeit bestmögliche Kompromiss angesehen. Der PS kann in dieser Form aber für deskriptive Auswertungen herangezogen werden und mit bestimmten Einschränkungen auch für einen Intention-to-Treat-Ansatz verwendet werden. Um weitere Optionen für Auswertungen zu ermöglichen, wurde in Abstimmung mit dem GU und dem UA LKR NRW eine Übermittlung mehrerer, Kalenderjahr-bezogener PS in das dafür bereitgestellte Feld des kMDS diskutiert: Dies ist technisch umsetzbar und das entsprechende Datenschutzkonzept muss dafür nicht geändert werden. Hierfür wäre eine spezifische Modellierung der entsprechenden PS notwendig: hierzu ist in Abstimmung mit dem GU vereinbart worden, dass diese in der HS II erfolgen soll. Diese PS könnten dann auch – mit gewissen Einschränkungen – für die Auswertung in einem möglichen modellübergreifenden Ansatz genutzt werden.

7.7.6 Arbeitsschritte in der Hauptstudie II

In der HS I wurden wichtige Vorarbeiten für die Evaluation des MSP geleistet. Insbesondere wurde das Studiendesign der auf GePaRD und BARMER-Daten basierenden Auswertungen in Form eines Studienprotokolls festgehalten. Außerdem wurden erste Programme für diese Analysen vorbereitet, die nach Erstellung der finalen Basiskohorte (s. Kapitel 7.3) die Generierung der Analysedatensätze (die dann u.a. auch die zeitabhängigen PS enthalten werden) und die eigentlichen Analysen umsetzen; diese müssen aber in jedem Fall noch an den erst in der HS II zu erreichenden, finalen Datenbestand angepasst werden. Eine wichtige Aufgabe in der HS II wird es sein, diese bestehenden auf Basis von Datenzwischenständen erzeugten Datensätze um weitere Analysevariablen, TU und um neue Datenjahre zu erweitern. Weiterhin wird in der HS II der Großteil der statistischen Programmierung erfolgen. So werden neben den Hauptanalysen zur Evaluation des MSP auch mehrere Sensitivitätsanalysen, z.B. um den Einfluss von competing events zu quantifizieren, durchgeführt. Einen aufwendigen Schritt hierbei stellt die eigentliche, auf in den Leistungsdaten vorhandene Informationen ausgerichtete Operationalisierung der im Studienprotokoll vorgesehenen Einflussfaktoren (Analysevariablen und competing events) dar. Daher wurde bereits in der HS I mit ersten Arbeiten zur Identifizierung von ‚alternativen TU' bei Brustkrebspatientinnen und der Ausgestaltung von Algorithmen zur Erfassung von Kofaktoren begonnen. Diese Arbeiten sind aber noch nicht abgeschlossen und müssen in der HS II fortgeführt werden.

In der HS II besteht ein Arbeitspaket im Design und im Erstellen des kMDS-Datensatzes. Für diesen Datensatz besteht die Möglichkeit (s.o.), PS zu berechnen, die in begrenztem Maße zur Adjustierung in einem Intention-to-Treat-Design verwendet werden können. Die PS können außerdem auch für deskriptive Analysen herangezogen werden. Da es sich hierbei aber um ein anderes Design und eine andere analytische Fragestellung handelt, muss für die Berechnung dieses PS ein anderer Ansatz programmiert werden. Ausgehend vom Studienprotokoll soll spezifiziert werden, welche Ein- und Ausschlusskriterien für die an die

kDZS zu übermittelnde Kohorte genutzt werden sollen und welche Variablen bei der Bestimmung des an die kDZS zu übermittelnden PS Berücksichtigung finden sollen (Definition eines separaten PS-Modells). Nach Erstellung der entsprechenden Programmierungen können dann ausgehend vom Datensatz der Basiskohorte die EDAT für die Einspeisung in das SecuNym-RT erzeugt werden.

Hinsichtlich der Zielvariable „Tod durch Brustkrebs“ wurden in der HS I Vorbereitungen getroffen, um den TU-Algorithmus durch eine systematische Sichtung von Patientenprofilen weiter zu optimieren (s.o.). Anders als bisher werden dabei nicht nur Diagnosecodes, sondern auch sonstige Prozeduren und Therapien betrachtet, so dass eine bessere Abgrenzung zu anderen TU möglich sein könnte. Diese Arbeiten sind zum Zeitpunkt dieses Dokuments noch nicht abgeschlossen, werden aber auch nach dem Ende der HS I noch weiter fortgeführt. In der HS II könnte ein auf diese Weise weiterentwickelter Algorithmus dann auf die über die UA BIPS und SOCIUM zugänglichen Kassendaten angewandt werden, um die TU für die gesamte Studienpopulation zu bestimmen.

Nach der Aufbereitung der GePaRD- und BARMER-Daten für die Evaluation sollen für die Auswertungen in der HS II die eigentlichen Analysedatensätze generiert werden. Dabei werden aus den chronologisch in den Basisdatensätzen vorliegenden Informationen die für die Analysemethodik zu nutzenden Variablen erzeugt. Hierbei werden unter anderem zeitveränderliche PS berechnet. Im Rahmen des Emulated Target Trial-Ansatzes werden Frauen mehrmals und u.U. unter mehreren Screening-Strategien in emulierte Trials eingeschlossen, was zu relativ großen Datensätzen führt. Für jeden dieser Klone muss für jeden Zeitpunkt (d.h. bei diskretisierter Zeitachse z.B. für jedes Follow-Up-Quartal) ein PS berechnet werden, der dann für eine Adjustierung mittels inverse probability weighting im analytischen Modell eingesetzt werden kann.

Nach allen Tätigkeiten zur Aufbereitung der Daten und der Generierung der Analysedatensätze wird ein essenzieller Teil der Arbeiten in der HS II in der statistischen Programmierung der Analysen, die im Studienprotokoll beschrieben werden, bestehen.

7.8 Ausblick auf die Hauptstudie II

Aufgabe der HS II wird es sein, wissenschaftlich möglichst belastbare und für Deutschland repräsentative Ergebnisse zur Wirksamkeit des MSP hinsichtlich des Endpunkts Brustkrebs-assoziierte Mortalität zu erhalten. Eingebunden in das Analysekonzept bzw. Studienkonzept als Strategie der „konvergierenden Evidenzen“ soll dies seitens des Modells der GKV-Daten über zwei Wege erreicht werden: 1) Bereitstellung von kassendatenbasierten Informationen in einer kDZS, die über eine ES anonymisiert dann auch von anderen Projektpartnern oder (im Anschluss an die HS II) möglicherweise von externen Forschungsnehmern für Analysen genutzt werden könnten, und 2) eine Auswertung der über die UA BIPS und das SOCIUM zugänglichen Leistungsdaten gemäß eines vorab konsentierten Studienprotokolls. In diesem Protokoll sind verschiedene Analysen (Haupt-, Sensitivitäts- und stratifizierte Analysen) spezifiziert. Darüber hinaus werden aber ergänzende deskriptive Analysen zur Charakterisierung der Studienpopulation und Subgruppenanalysen erfolgen müssen, um die Interpretation und Repräsentativität der Ergebnisse der im Studienprotokoll aufgeführten Analysen abzusichern. Eine Herausforderung wird hierbei sein, die umfangreiche Generierung der Analysedatensätze und die komplexen Analysen in gleicher Form auf den dem BIPS und den dem SOCIUM zugänglichen Kassendaten durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Analysen in der Gesamtschau und im Vergleich mit den weiteren Ansätzen des oben genannten Studienkonzepts werden Aussagen im Sinne der Aufgabenstellung ermöglichen.

Das Studienprotokoll stellt das in der HS I entwickelte Auswertungskonzept dar, in dem die über die UA BIPS und SOCIUM nutzbaren Kassendaten um Informationen zur TU ergänzt werden und gemeinsam in einem Emulated Target Trial ausgewertet werden. Der Ansatz der Emulated Target Trials bietet mehrere Vorteile gegenüber konventionellen Designs. Diese Vorteile werden u.a. dadurch erreicht, dass für jedes emulierte Trial eine Baseline definiert wird und die Überprüfung von Einschlusskriterien, die Zuweisung zu Screeningstrategien wie auch die Erfassung der Zielvariablen sich an dieser Baseline orientieren. Dadurch werden Verzerrungseffekte wie z.B. der immortal-time bias vermieden. Bei der Entwicklung des Studiendesigns konnte mit Experten im Bereich der Target Trials aus anderen Institutionen

kooperiert werden. So war es möglich, auch BIPS-externe Expertise bei der Emulation von Target Trials zur Beurteilung des MSP mit in die Entwicklung des Studiendesigns einfließen zu lassen. Aufbauend auf dieser Expertise wurde vor kurzem im Rahmen eines anderen Projekts im BIPS ein Emulated Target Trial für die Evaluierung des Darmkrebsscreeningprogramms hinsichtlich der Senkung der Darmkrebsinzidenz durchgeführt. Dadurch liegen bereits jetzt Erfahrungen in der Umsetzung von Emulated Target Trials zur für die Analysen benötigten Datensatzstruktur und der Programmierung der statistischen Analysen vor, die für die Umsetzung der Evaluationsanalysen in der HS II genutzt werden können.

Die über die im Rahmen des Vorhabens nutzbaren Kassendaten erfasste Studienpopulation wird fast 40 % der MSP-anspruchsberechtigten Frauen Deutschlands umfassen. Regional schwankt dieser Abdeckungsgrad zwar, aber auf Bundeslandebene werden 25 % Abdeckung nicht unterschritten. Das potenzielle durchgängige Follow-up dieser Studienpopulation beträgt im Median zehn Jahre und 63 % der Frauen haben während des Follow-ups mindestens einmal am MSP teilgenommen. Bisher (der finale Datensatz wird noch um weitere Datenjahre ergänzt) konnten über 200.000 Sterbefälle in der potenziellen Studienpopulation identifiziert werden. Weiterhin bietet die verwendete Datengrundlage vielfältige Informationen zu Kovariablen und Charakteristika der Studienpopulation. Dies ermöglicht auf der einen Seite eine Adjustierung für verzerrende Einflüsse über Kovariablen (z.B. der Einsatz von menopausaler Hormontherapie oder das Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten), auf der anderen Seite wird dadurch auch eine Aussage mit hoher Generalisierbarkeit ermöglicht, da die Datenquelle einen großen Anteil der deutschen Bevölkerung abdeckt und repräsentativ hinsichtlich relevanter Variablen ist. Weiterhin kann der Effekt des Screenings nicht nur in der Studienpopulation, sondern auch in ausgewählten Subgruppen geschätzt werden. Allerdings gibt es auch Limitationen, da z.B. Informationen zu Lebensstilfaktoren nur in sehr begrenztem Umfang in den Kassendaten enthalten bzw. aus ihnen ableitbar sind. Verzerrungen lassen sich daher nicht komplett ausschließen, aber bei den Auswertungen am BIPS bzw. am

SOCIUM kann die gesamte Datentiefe genutzt werden, um Verzerrungseffekte bestmöglich zu reduzieren.

Die Auswertungsmöglichkeiten für den kMDS werden – was die adäquate Berücksichtigung von Störfaktoren betrifft – deutlich eingeschränkter sein. Um hier die möglichen Optionen dennoch etwas zu erweitern, wird jetzt (in Abstimmung mit dem GU und den Projektpartnern) angestrebt, für jedes Kalenderjahr des individuellen Follow-up PS zu generieren und an die kDZS zu übermitteln. Ursprünglich war vorgesehen, nur für einen einzelnen Zeitpunkt im Follow-up potenzieller Studienteilnehmerinnen einen PS zu generieren, so dass nun eine deutlich komplexere Modellierung und aufwendigere Programmierung erforderlich sein wird, wofür nun zusätzliche Personalressourcen mit entsprechender Expertise miteingebunden werden müssen.

Originär sind Informationen zur TU bei verstorbenen Versicherten nicht in den Kassendaten enthalten. Diese für die Evaluationsanalysen zentrale Zielgröße muss ergänzt werden. Für verstorbene Versicherte ist dazu vorgesehen, zum einen die amtliche TU über einen Abgleich mit Krebsregistern zu ergänzen und zum anderen an Brustkrebs Verstorbene über einen kassendatenbasierten Algorithmus zu identifizieren. Beide Vorgehensweisen wurden im bisherigen Projektverlauf bereits für Teildatenbestände erfolgreich umgesetzt, so dass für die HS II auf Basis der gewonnenen Expertise und den bereits durchgeführten Vorarbeiten erwartet wird, für ca. 44 % der Verstorbenen amtliche TU und für alle Verstorbenen eine Algorithmus-basierte TU zu ergänzen. In den vorgesehenen Subgruppenanalysen zu den Regionen mit Abgleichen (NI, BY und NRW; s. Anlage 6) können dann direkt die Ergebnisse zu amtlicher TU und Algorithmus-TU verglichen werden.

Nach jetzigem Kenntnisstand gehen wir davon aus, dass das in HS I erarbeitete Studienkonzept es ermöglicht, auch vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Limitationen, die in allen Beobachtungsstudien vorkommen, eine belastbare und verlässliche Evaluierung des deutschen MSP anhand von Routine- und Registerdaten durchzuführen. Die Arbeiten zur Vorbereitung der Analysedatensätze und zu den komplexen Modellierungen für

die Analysen entsprechend dem Studienprotokoll sowie zur Generierung der PS für die kDZS sind umfangreich und zeitintensiv. Die ersten Phasen dieser Umsetzung können mit Beginn der HS II starten, da diese unabhängig von den Arbeiten zu Genehmigungsverfahren, zur Ergänzung der Datenbasis um zusätzliche Datenjahre und den Abgleichen mit EKR sind und zeitlich parallel dazu umgesetzt werden können. Bei dieser Vorgehensweise ist davon auszugehen, dass die angestrebte Auswertung im zeitlichen Rahmen der HS II umsetzbar sein wird.

Hinsichtlich des oben beschriebenen Weges für Evaluationsanalysen soll an dieser Stelle auf ein mögliches Risiko in Bezug auf die Umsetzung hingewiesen werden. Obwohl angestrebt wird, einzelne Arbeiten zur Übermittlung an die kDZS parallel umzusetzen, um den zeitlichen Rahmen der HS II einhalten zu können, können bestimmte Arbeiten nur nacheinander erfolgen. Aus umsetzungstechnischen Gründen besteht daher für bestimmte Prozesse ein kritisches Zeitfenster. So ist ein positives Vorab-Votum des BAS zur Übermittlung des kMDS an die kDZS Voraussetzung für die Zustimmung der Kassen, um so die eigentlichen, von den Kassen zu initiierenden Genehmigungsverfahren, die technische Vorbereitung (z.B. Implementierung des Meldetools SecuNym-RT bei den Kassen, beim UA BIPS, der Vertrauensstelle des UA BIPS und dem KKSB) und die Umsetzung der Übermittlung, Weitergabe dieser Daten über die ES sowie die Auswertung dieser Daten vornehmen zu können. Für diese “Folgearbeiten“ nach Vorliegen eines positiven Vorab-Votums des BAS wird ein Zeitbedarf von mindestens zwei Jahren veranschlagt. Um den Zeitrahmen der HS II einhalten und die Auswertungsergebnisse auch in einem Abschlussbericht einfließen lassen zu können, müsste das Vorab-Votum schon zu Beginn der HS II vorliegen, um die entsprechenden Folgearbeiten noch in der HS II umsetzen zu können. Unabhängig davon wird aber aufgrund der zu ergänzenden Datenjahre, der abschließend durchzuführenden Abgleiche und der komplexen Modellierung der PS für die kDZS eine Übermittlung von kassendatenbasierten Informationen an die kDZS frühestens 18 Monate nach Beginn der HS II umsetzbar sein und auch nur dann, wenn die entsprechenden Vorarbeiten (s.o.) mit Beginn der HS II starten können.

8. Modell epidemiologische Krebsregisterdaten: LKR NRW

8.1 Einleitung

Im bevölkerungsbasierten Ansatz werden Daten des LKR NRW (Screening-, Inzidenz- und Sterbefallmeldungen) sowie der KVNO und KVWL (Definition der Bezugsbevölkerung) zusammengeführt und in einem Record Linkage-Verfahren so miteinander verknüpft, dass eine Studienpopulation mit Bevölkerungsbezug entsteht, in der für die Jahre 2009 bis 2018 individuelle Krankheitsverläufe bis zum Tod ableitbar sind (Tabelle 12). Während der unmittelbare Bevölkerungsbezug ein wesentlicher Vorteil dieses Ansatzes ist, besteht aus der Grunddatenbasis heraus keine direkte Möglichkeit, für die im Rahmen des HSB entstehende Strukturungleichheit zwischen TN und N-TN zu korrigieren. In der HS I stand deshalb einerseits im Mittelpunkt, die für den bevölkerungsbasierten Ansatz notwendigen Datenquellen zu sichern und die in den Machbarkeitsstudien entwickelten Konzepte für Softwarelösungen und Datenflüsse in die Praxis zu übersetzen, andererseits fortgeschrittene Konzepte für die Korrektur des HSB über Weiterentwicklung des Korrekturfaktoransatzes sowie Evaluation einer Zusammenführung mit in ihrer Komplexität reduzierten Kassendaten zu entwickeln.

Tabelle 12: Merkmalsdatensatz der in der rDZS vorhanden Informationen

Variable	**Spezifikation**	**Format**	**Meldungstyp**
linkID	Identifikator zum Zusammenführen der IDAT und EDAT	Alphanumerisch	EKR Todesfall MASC
birthYearMonth / dateOfBirth	Jahr und Monat des Geburtsdatums	JJJJ-MM	EKR Todesfall MASC KVWL/KVNO
Zip	Postleitzahl 5-stellig	Alphanumerisch	EKR Todesfall MASC KVWL/KVNO
residence	Wohnort	Alphanumerisch	EKR Todesfall MASC

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
			KVWL/KVNO
cid	Gemeindekennziffer 8-stellig	Alphanumerisch	EKR Todesfall MASC
dateOfDiagnosis	Datum der Diagnose	JJJJ-MM-DD	EKR
Diagnosis	Tumorklassifikation nach ICD-10 Code	Alphanumerisch Ein Buchstabe (“C” oder “D”) gefolgt von 2 Ziffern (C50 = Invasives Mammakarzinom; D05 = Carcinoma in situ der Brust).	EKR
Tnm	TNM Tumorklassifikation mit Angabe des y-Symbols	Zusammengesetzt: y-Symbol (neo-adjuvant): vorhanden oder fehlt T-,N- und M-Prefix: c, p, fehlt (klinisch (c) oder histopathologisch (p) bestätigt) T-Stadium: T0, T1, T1a, T1b, T1c, T1mic, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, T4d, Tis, TX N-Stadium: N0, N1, N1mi, N1a, N1b, N1c, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, N3c, NX sn-Symbol (= Sentinellymphknotenstatus): vorhanden oder fehlt M-Stadium: M0, M1 oder fehlt ICD-Version: Ed6 oder Ed7	EKR
grading	Differenzierungsgrad des Krebsgewebes (Grading)	Stufe 1 (gut differenziert), 2 (mäßig differenziert), 3 (gering differenziert) bzw. (DCIS) L (Low), I (Intermediate), H (High), X (nicht angegeben)	EKR
tumorMorph	Tumormorphologie nach ICD-0-3 Code	Alphanumerisch: Startet mit Ziffer „8“ oder „9“, es folgen drei Ziffern, dann ein „/“ gefolgt von einer Ziffer (0, 1, 2, 3)	EKR

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
tumorLocalization	Lokalisation des Tumors nach ICD-O-3	Zusammengesetzt: side: links, rechts oder beidseits quadrant: C50. gefolgt von einer Ziffer (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 oder 9); D05. gefolgt von Ziffer (0, 1, 7, oder 9)	EKR
rezeptorStatus	Rezeptor-Status	Zusammengesetzt: ostrogen und progesteron: negativ, positiv oder fehlend her2neu: negativ, positiv oder grenzwertig; fehlend ki67: (0-100); fehlend	EKR
deathDate	Todesdatum	JJJJ-MM-DD	Todesfall
deathCause	Todesursache als ICD-10 Code	Siehe Definition für „diagnosis“	Todesfall
screeningHistory	Liste der teilgenommen Screenings	Zusammengesetzt (mehrfache Einträge möglich: screeningDate: JJJJ-MM-DD screeningResult: K (= Kein Krebs), B (= Brustkrebs) oder O (= offen)	MASC
reportData	kurative Mammographien	JJJJ-MM-DD (mehrfache Einträge möglich	KVWL/KVNO

8.2 Nutzungsdauer

Gemäß LKRG NRW gehört es grundsätzlich zu den Aufgaben des LKR NRW, 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 LKR NRW erfolgt auf Grundlage der § 1 Abs. 1 LKRG NRW:

1. *Zur Verbesserung der Qualität der onkologischen Versorgung und der Bekämpfung und Erforschung von Krebserkrankungen wird durch das für Gesundheit zuständige Ministerium das Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen (Landeskrebsregister) errichtet. Es erfüllt die dem Land durch § 65c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch -*

Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 und 2 des Gesetzes vom 17. Juli 2015 (BGBl. I S. 1368) geändert worden ist, sowie der durch § 3 des Bundeskrebsregisterdatengesetzes vom 10. August 2009 (BGBl. I S. 2702, 2707) übertragenen hoheitlichen Aufgaben.

2. *Für jede Person, die an einer Früherkennungsuntersuchung im Rahmen eines organisierten Programmes im Sinne des § 25a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch teilgenommen hat, werden der Datenannahmestelle von der durch die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 25a Absatz 2 Satz 1 und Satz 4 in Verbindung mit § 92 Absatz 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch bestimmten Stelle und, soweit und solange noch keine solchen Stellen bestimmt sind, von den Zentralen Stellen bei den Kassenärztlichen Vereinigungen Nordrhein und Westfalen-Lippe die in den Richtlinien vorgesehenen Früherkennungsuntersuchungsdaten zur systematischen Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität organisierter Krebsfrüherkennungsprogramme übermittelt. Dieser Übermittlung kann nicht widersprochen werden.*

Um die beim UA LKR NRW vorliegenden Daten (Screening-, Inzidenz- und Sterbefallmeldungen) in dieses Vorhaben einspeisen und für die wissenschaftlichen Auswertungen verwenden zu können, wurde vom GU ein Antrag auf Bereitstellung pseudonymisierter Einzelfalldaten bzw. Durchführung eines Kohortenabgleichs mit pseudonymisierten Einzelfalldaten durch das LKR NRW § 23 (LKRG NRW) gestellt. Nach Prüfung der zuständigen Gremien des UA LKR NRW wurde dieser bewilligt, so dass daraufhin eine gemeinsame Datennutzungsvereinbarung geschlossen wurde.

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. Für die KVWL und KVNO war für die Datenbereitstellung eine Genehmigung für die HS I beim Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW (MAGS) (zuletzt für die MACH beim Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes NRW (MGEPA)) notwendig.

Das MAGS hat der KVWL die Genehmigung am 09.04.2019 erteilt. Am 12.04.2019 wurde der KVNO ebenfalls der Antrag zur Datenübermittlung im Rahmen dieser Mortalitätsevaluation genehmigt. Da die Daten am 31.12.2022 zum initial anvisierten Abschluss der HS II gelöscht werden sollen, wurde eine Verlängerung der Genehmigung noch in der HS I beantragt, da die angestrebte HS II mit einer Laufzeit über diesen Zeitpunkt hinaus einhergehen würde. Eine Rückmeldung der verantwortlichen Behörde steht noch aus.

8.3 Konzeptionelle Arbeiten: rDZS

In der HS I konnte die Planung der rDZS in Zusammenarbeit zwischen dem UA LKR NRW und dem GU abgeschlossen werden, bevor diese dann durch den UA LKR NRW entwickelt und implementiert wurde, um schließlich die Meldungen (MSE, LKR NRW, KVWL und KVNO) in die rDZS einspeisen und mittels Record Linkage verknüpfen zu können.

Während der Datensatzgenerierung für die rDZS kam es zu vielfältigen Herausforderungen. Eine unvorhersehbare Schwierigkeit zeigte sich dabei in der Bereitstellung insbesondere der KVWL-, aber auch der KVNO- Daten, deren Umfang aufgrund einer nicht umgesetzten Vorselektion von Duplikaten über die Quartale hinweg deutlich die in der MACH II nach Vorabberechnungen prognostizierte Datenmenge übertraf. Dies hatte u.a. eine zusätzliche Entwicklungsarbeit zur Erkennung von Duplikaten zur Folge, führte aber auch zu längeren Laufzeiten der einzelnen Datenlieferungen und Datenverarbeitungen (s. auch Kapitel 4.8), so dass der Datensatz der KVWL nicht mehr in den in HS I übermittelten Auswertungsdatensatz integriert werden konnte.

Die im generierten Auswertungsdatensatz enthaltenen medizinischen Informationen sind in Tabelle 13 dargestellt. Während des Aufbaus der Datenbank in der rDZS konnten zunächst 3.809.600 Frauen mit zugehöriger Screeninghistorie aufgenommen werden. Diese Frauen bildeten den logistischen Erstbestand der Datenbank, die mit Sterbefall- und Inzidenzdaten sowie Meldungen der KVNO verknüpft worden sind.

Tabelle 13: Anzahl der Meldungen mit medizinischen Informationen innerhalb der rDZS-Datenbank

Reporttyp	Medizinische Attribut	Meldungsmenge	Meldungen mit medizinischem Attribut
Screening Teilnehmerinnen:	Screening-Historie	3.809.600	3.809.600
Sterbefall:	Sterbedatum	144.980	141.115
Sterbefall:	Todesursache	144.980	135.709
Inzidenz:	Diagnosedatum	90.100	90.100
Inzidenz:	Diagnose	90.100	90.100
Inzidenz:	TNM	90.100	74.902
Inzidenz:	Grading	90.100	90.100
Inzidenz:	Morphologie	90.100	90.100
Inzidenz:	Rezeptorstatus	90.100	65.194
Inzidenz:	Tumorlokalisation	90.100	90.100
KVNO:	Kurative Historie	4.303.339	809.372
KVWL:	Kurative Historie	0	0

Aus allen verarbeiteten Meldungen der Tabelle 13 konnte für 5.240.768 Frauen ein Best-Of-Datensatz mit den zugehörigen medizinischen Attributen angelegt werden. Dies beinhaltet neben Frauen aus dem Einzugsbereich der KVNO (basierend auf den 4.303.339 Meldungen der KVNO) auch Frauen mit Informationen zur Screeninghistorie aus dem Einzugsbereich der KVWL. Aufgrund der noch umzusetzenden Nachbearbeitung wurden 1.337.071 der Frauen (ca. 20 %) vorerst nicht in dem Auswertungsdatensatz berücksichtigt.

8.4 Korrekturfaktor

Wie bereits im Kapitel „Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten“ beschrieben, bildet der Datenbestand der rDZS die Grundlage der bevölkerungsbasierten Analyse. Diese zielt darauf ab, durch Vollerhebung der Screeninghistorie und des primären Endpunktes Brustkrebs-assoziierte Mortalität aller anspruchsberechtigten Frauen in der Studienregion Nordrhein-Westfalen, die Effektivität des MSP in der Gesamtbevölkerung evaluieren zu können. Aufgrund der flächendeckenden nicht-randomisierten Einführung des MSP in Deutschland ist der direkte (post-hoc) Vergleich zwischen TN und N-TN im MSP jedoch im

Hinblick auf die Unterschiede in der Brustkrebsmortalität verzerrt, weil sich TN und N-TN hinsichtlich diverser prognostischer Faktoren unterscheiden. Eine ausreichende Korrektur dieser Verzerrung, wie sie bspw. im kassenbasierten Ansatz erfolgen kann, ist aufgrund fehlender Informationen zu Komorbiditäten und soziodemografischen Daten im Datenbestand der rDZS nicht direkt möglich.

Im Rahmen der Machbarkeitsstudien wurde die Nutzung eines so genannten Korrekturfaktors nach Duffy evaluiert (Duffy et al., 2002; Spix et al., 2016). Der Korrekturfaktor-Ansatz wurde ursprünglich dafür entwickelt, im Falle von (randomisierten) kontrollierten Studien für durch Nicht-Teilnahme entstehenden HSB korrigieren zu können, wenn eine Kontrollregion verfügbar ist, die sich von der Interventionsregion nur durch das Angebot der Intervention unterscheidet. Aufgrund der flächenhaften nicht-randomisierten Einführung des MSP in Deutschland ist eine solche Kontrollregion nicht vorhanden. Die erwartete Brustkrebsmortalität ohne Screeningangebot muss folglich in einer hypothetischen bzw. „virtuellen" Kontrollregion oder Kontrollgruppe angenommen, geschätzt oder hochgerechnet werden. Hierfür wurde in den Machbarkeitsstudien eine zeitlich getrennte historische Kontrollgruppe etabliert, welche die nach den MSP-Kriterien anspruchsberechtigten Frauen im RB Münster in den Jahren 2000 bis 2004, d.h., vor Einführung des MSP, umfasst. Diese Kontrollgruppe sollte zur Ermittlung des Korrekturfaktors für die verzerrte Schätzung des Effekts in der Interventionsgruppe (anspruchsberechtigte Frauen in NRW) für den Zeitraum 2009 bis 2018 dienen. Die Grundannahme der Korrekturfaktorenanalyse ist, dass die Brustkrebs-assoziierte Mortalität der N-TN in der Interventionsgruppe gleich der Brustkrebs-assoziierten Mortalität der virtuellen N-TN der Kontrollgruppe ist, d.h., der Frauen, die bei einer (virtuellen) Einladung der Kontrollgruppe ebenfalls nicht teilgenommen hätten.

Im Vergleich zur Ursprungsanwendung, bei der sich die Kontrollgruppe nur räumlich, aber nicht auch zusätzlich zeitlich von der Interventionsgruppe unterscheidet, müssen in der hier vorliegenden Evaluationssituation eventuelle Anpassungen in der Anwendung des

Korrekturfaktors, insbesondere in der Berechnung des zeitlichen Trends in der Überlebensfunktion, genau evaluiert werden.

8.4.1 Berechnung des Korrekturfaktors nach Macintosh und Cuzick sowie Duffy und Baker (Machbarkeitsstudie II)

Die Berechnung des Korrekturfaktors nach Duffy wurde im Abschlussbericht der Machbarkeitsstudien ausführlich beschrieben. Sie soll hier noch einmal in Auszügen wiedergegeben und zusammengefasst werden, da sie die Basis der weiteren Analysen in der HS I und HS II darstellt.

Duffy et al. 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 Brustkrebs-assoziierte Mortalitätsrate bei TN und N-TN (post-hoc mortality rate ratio, MRR). Ausgehend von der Annahme, dass der post-hoc Vergleich der TN und N-TN einem HSB unterliegt, wird eine geeignete Kontrollgruppe (CVT) herangezogen, die die unverzerrte Mortalitätsrate der N-TN abbilden soll. 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 Brustkrebs-assoziierten Mortalität der N-TN ($P_{N\text{-}TN}$) und der Brustkrebsmortalität der CVT (P_{CVT}) nach folgender Beziehung:

Beobachteter Vergleich	x	Korrekturfaktor (KF)	=	Unverzerrter Vergleich
(post-hoc MRR)	X	KF	=	(causal MRR)
$\frac{P_{TN}}{P_{N-TN}}$	X	$\frac{P_{N-TN}}{P_{CVT}}$	=	$\frac{P_{TN}}{P_{CVT}}$

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

$$\frac{1}{P_{CVT}} = \frac{f_S}{P_C - (1-f_S)P_{N-TN}} \quad \text{, daraus folgt:}$$

$$KF = \frac{f_S * P_{N-TN}}{P_C - (1-f_S)P_{N-TN}}$$

Dabei ist f_S die Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Zielgruppe am MSP und P_C die Brustkrebs-assoziierte Mortalität unter allen Frauen der anspruchsberechtigten Altersgruppe, wenn es *kein* MSP gegeben hätte (Kontrollgruppe). Zur Bestimmung des causal MRR werden somit die Größen P_{TN}, P_{N-TN}, P_C und f_S benötigt. Es muss berücksichtigt werden, dass sowohl bei Ermittlung von P_{TN}, als auch von P_C und P_{N-TN} nur neu auftretender inzidenter Brustkrebs als Ursache des nachfolgenden Todes durch Brustkrebs berücksichtigt werden darf (incidence based mortality, IBM).

Zur Abschätzung der P_C wurde die Brustkrebs-assoziierte Mortalität in der anspruchsberechtigten Zielgruppe vor Einführung des MSP genutzt. Die P_C wurde in der Kohorte aller Frauen aus dem RB Münster berechnet, die sich am Stichtag 31.12.1999 im anspruchsberechtigten Altersbereich von 50 bis 69 Jahren befanden. Diese Grundgesamtheit wurde um die prävalenten Brustkrebsfälle der letzten fünf Jahre reduziert. In dieser Kohorte wurden die innerhalb der nachfolgenden 5 Jahre an Brustkrebs verstorbenen Frauen (TU mit ICD-10-Code C50) ermittelt und die kumulative 5-Jahres Mortalitätsrate berechnet: Dies war die inzidenzbasierte P_C.

Da die Mortalitätsraten für Brustkrebs aufgrund von Fortschritten bei Diagnose und Therapie im Laufe der Zeit gesunken sind, wurde zudem ein als linear angenommener Trendfaktor bestimmt, der die Brustkrebs-assoziierten 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 Brustkrebs-

assoziierten Mortalität in der Bevölkerung ausüben konnte und die beobachteten (sog. säkularen) Trends somit allein auf Änderungen in der Prognose bzw. Therapie des Brustkrebses in diesem Zeitraum zurückzuführen sind (Tabelle 14). 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 Personenjahre.

Tabelle 14: In der Referenzkohorte ermittelte Schätzung für P_C

Altersgruppe 31.12.1999 (Jahre)	**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

Bei der Bestimmung der kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsrate der MSP-Teilnehmerinnen (P_{TN}) wurden die Definitionen analog zur Vergleichskohorte gewählt. Die Studienkohorte der Teilnehmerinnen (TN-Kohorte) bestand aus allen Frauen im RB Münster, die am Stichtag 01.01.2006 im Alter 50 bis 69 Jahren waren und die in den Jahren 2006 bis 2008 am MSP teilgenommen haben (Tabelle 15). 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 inzidenten Brustkrebsfalls oder eines Todes durch Brustkrebs pseudonymisiert nachverfolgt werden.

Tabelle 15: Kohorte der MSP-TN im RB Münster

	Alter 50 bis 69 Jahre 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

Daraus ergaben sich die kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsraten bei MSP-Teilnehmerinnen (P_{TN}), die in Tabelle 16 angegeben sind.

Tabelle 16: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei MSP-TN

Altersgruppe 01.01.2006 (Jahre)	**Anzahl mit TU C50**	**Grundgesamtheit**	**P_{TN} (/100 000)**
50-54	10	42.159	23,72
55-59	15	35.407	42,36
60-64	16	31.198	51,29
65-69	17	25.019	67,95
Summe	58	133.783	43,35

Von den zur Bestimmung der causal MRR benötigten Größen P_{TN}, $P_{N\text{-}TN}$, P_C und f_s fehlte nun noch die $P_{N\text{-}TN}$. Die Kohorte der Nicht-Teilnehmerinnen war jedoch zum Zeitpunkt der MACH II nicht fallscharf enumerierbar. Eine fallgenaue Analyse wird erst möglich sein, wenn die Kohorte der N-TN aus den Daten der KVWL und der KVNO in der HS zur Verfügung stehen werden. Für die vorläufige Analyse des Korrekturfaktors in der MACH II wurde deshalb eine empirische Abschätzung der Brustkrebs-assoziierten Mortalität unter den N-TN ($P_{N\text{-}TN}$) auf Basis verschiedener Datenquellen und unter Abschätzung eines virtuellen Einladungsdatums vorgenommen. Die resultierende kumulative 5-Jahres-Sterblichkeit von Brustkrebs unter N-TN wird in Tabelle 17 wiedergegeben.

Tabelle 17: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei N-TN des MSP (vorläufige Schätzung)

Altersgruppen am 01.01.2006 (Jahre)	**Anzahl TU C50 N-TN**	**Anzahl N-TN**	**$P_{N\text{-}TN}$ (/100.000)**
50-54	35 bis 40	42 099	83,1 bis 95,0
55-59	44 bis 46	35 327	124,6 bis 130,2
60-64	34 bis 37	32 316	105,8 bis 115,1
65-69	56 bis 61	43 394	129,1 bis 140,6
Summe	171 bis 178	153 136	111,7 bis 116,2

Damit waren alle Faktoren empirisch ermittelt, die für die Bestimmung des Korrekturfaktors und der causal MRR erforderlich waren (Tabelle 18).

Tabelle 18: Post-hoc MRR, Korrekturfaktor und causal MRR

Altersgruppen (Jahre)	**P_C**	**P_{TN}**	**$P_{N\text{-}TN}$**	**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

Zusammenfassung und Diskussion der Korrekturfaktoranalyse, Stand Ende Machbarkeitsstudie II

Die Berechnungen zum Korrekturfaktor in der MACH II zeigten zum einen eine inzidenzbasierte Brustkrebs-assoziierte Mortalität unter N-TN ($P_{N\text{-}TN}$), die deutlich höher war als die inzidenzbasierte Brustkrebs-assoziierte Mortalität unter TN (P_{TN}). Auch die

altersadjustierte post-hoc MRR betrug immer noch 0.41. Da in dieser Größenordnung nicht von einer ausschließlich kausalen, d.h. Screening-assoziierten Reduktion der Brustkrebs-assoziierten Mortalität ausgegangen werden kann, stellt sich die Frage, welche Arten von Verzerrungen hier wirken. Naheliegend und auch erwartet ist ein HSB bzw. Self-Selection-Bias. Aber auch eine potenzielle Fehlklassifikation der N-TN und somit Überschätzung der P_{N-TN} durch fehlende Einzelfalldaten und die Schätzung des Einladungsdatums sind denkbar. Ein genereller Vorteil des Korrekturfaktoransatzes ist, dass eine Korrektur der bestehenden Verzerrungen prinzipiell auch ohne Einsichten in die zugrundeliegenden Mechanismen funktionieren kann, diese die Interpretierbarkeit der entstehenden Ergebnisse aber natürlich verbessern. Der errechnete Korrekturfaktor von 1,70 ist hierbei nicht in der Lage, die vermutete Verzerrung der post-hoc MRR 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 liegt. Auch hier liegt ursächlich eine potenzielle Fehlklassifikation der P_{N-TN} nahe. Auch an eine suboptimale Schätzung des Trendfaktors (die Extrapolation des Überlebenstrends, die zur Abschätzung der Mortalität ohne Screening herangezogen wurde) ist zu denken, da dieser auf stark vereinfachten (linearen) Annahmen hinsichtlich der säkularen Entwicklung basiert.

8.4.2 Arbeiten zum Korrekturfaktor in Hauptstudie I und Ausblick auf Hauptstudie II

Aufbauend auf den Arbeiten in der MACH II sollte in der HS I ein neuer Korrekturfaktor abgeleitet werden. Dieser stellt eine Erweiterung der vorhergehenden Analysen zum Korrekturfaktor aus der MACH II dar, der sich weiterhin an den grundlegenden Arbeiten von (Duffy et al., 2002) und von (Spix et al., 2016) orientiert und ebenso die Daten zu Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in NRW vor der Einführung des MSP (Jahre 2000-2004) nutzt. Grundsätzlich anders ist die Basis für die Berechnung der P_{N-TN}, da am Ende der HS I durch das Linkage mit KV-Daten in der rDZS Einzelfalldaten für alle N-TN verfügbar sind und somit eine fallgenaue Schätzung der Kohorte der N-TN möglich ist. Da dieser Datensatz erst im Mai

2021 in der ES zur Verfügung stand, konnte noch keine erneute Berechnung des Korrekturfaktors vorgenommen werden. Es wurden jedoch stattdessen konzeptionelle Arbeiten vorgezogen, die sich umfangreich mit allen potenziellen Verzerrungsmöglichkeiten eines post-hoc Vergleichs von TN und N-TN befassten. Dies schließt weitergehende Analysen zum Korrekturfaktor sowie auch alternative Ableitungsmöglichkeiten für einen Korrekturfaktor ein, wobei verschiedene Faktoren in einem Spektrum von Szenarien präsentiert werden sollen. Wie oben in der Zusammenfassung zur Korrekturfaktoranalyse bereits ausgeführt, stellt die fehlende fallgenaue Schätzung der N-TN aller Voraussicht nach nicht die einzige Gefährdung der Validität in der Berechnung einer causal MRR dar. Der post-hoc-Vergleich der Mortalität von TN und N-TN ist ebenso anfällig für Confounding (unter anderem, aber nicht ausschließlich in Form von HSB) und Bias in Form von lead time bias, Überdiagnosebias und immortal time bias[26]. Die relativ große Abweichung des in der MACH II berechneten Korrekturfaktors vom ursprünglichen Korrekturfaktor nach Duffy sowie die nicht ausreichende Korrektur der post-hoc MRR legt nahe, dass eine alleinige Korrektur der post-hoc MRR durch den klassischen Korrekturfaktoransatz diese Verzerrungen nicht ausreichend abfängt. Auch die Literatur legt hier eine Kombination mehrerer Verzerrungsarten nahe (Duffy et al., 2008; Andersson et al., 2016). Aufbauend auf Arbeiten zum Korrekturfaktor nach Duffy und Spix der MACH II hat sich der GU daher zusammen mit dem UA LKR NRW eingehend mit alternativen bzw. ergänzenden Lösungsansätzen für die Ermittlung einer „causal“ MRR auseinandergesetzt. Es sollen hierzu zwei grundsätzliche Modellierungsansätze vorgestellt werden, die einzeln, aber auch in Kombination eingesetzt werden können.

[26] Lead-time bias: Durch das Screening wird der Diagnosezeitpunkt vorverlagert und dadurch die Überlebenszeit scheinbar verlängert; Überdiagnosebias: Durch das Screening werden Tumore entdeckt, die zu Lebzeiten keine Symptome hervorrufen und keine Auswirkung auf die Mortalität haben. Immortal-time bias: Bei MSP-TN gibt es Zeiträume, wie z.B. die lead time, zu denen sie studientechnisch bedingt nicht versterben können.

8.4.3 Schätzung der Komponenten des Korrekturfaktormodells

Der erste Ansatz befasst sich mit einer Anpassung des klassischen Korrekturfaktormodells nach Spix und Duffy. Das primäre Ziel war hierbei eine optimierte Erfassung des säkulären Trends sowie eine präzisere Bestimmung der Kohorten der TN und N-TN. Für die Berechnung des Korrekturfaktors in der MACH II wurde als Referenz die trend-adjustierte kumulative Brustkrebs-assoziierte Mortalität über fünf Jahre in einer populationsbasierten Vergleichskohorte aus dem RB Münster aus den Jahren 2000-2004 eingesetzt, die bis zum Ende des Mortalitäts-Follow-Ups noch keinem organisierten Mammographie-Screening ausgesetzt gewesen war. Die Bestimmung der Brustkrebs-assoziierten Mortalität über fünf Jahre nach Teilnahme im MSP zwischen 2006 und 2008 (P_{TN}) erfolgte auf der Basis von Daten des LKR NRW. Sowohl P_C als auch P_{TN} konnten fallgenau ermittelt werden, da das Mortalitäts-Follow-Up bei P_C mit dem genau definierten Stichtag 31.12.1999 begann und bei P_{TN} mit dem exakt bekannten Teilnahmedatum. Komplexer bzw. anfälliger für Verzerrungen stellten sich die Bestimmung der $P_{N\text{-}TN}$ sowie des Trendfaktors dar (s. Zusammenfassung oben).

8.4.3.1 Neue Abschätzungen säkularer Trends der Brustkrebs-Mortalität

Eine erwogene Option für die Abschätzung des säkularen, vom Screening unabhängigen Trends der Brustkrebs-Mortalität ist die Heranziehung des Mortalitätsverlaufs der angrenzenden Altersgruppen (40-49 Jahre und 75-79 Jahre), die beide nicht von der Einführung des MSP beeinträchtigt sein sollten. Abbildung 14 zeigt zunächst die beobachtete Brustkrebs-assoziierte Mortalität stratifiziert für die Altersgruppen der 40-49-Jährigen, der 50-59-Jährigen, der 60-69-Jährigen sowie der 75-79-Jährigen für die Jahre 1997 bis 2017. Die Gruppe der 70-74-Jährigen wurde nicht berücksichtigt, da in dieser Gruppe trotz nicht vorhandener Anspruchsberechtigung Übertragungseffekte des MSP durch Screeninguntersuchungen im Altersbereich 65-69 Jahre vorliegen könnten. Die zugrundeliegenden Daten wurden der Datenbasis des LKR NRW sowie der amtlichen Todesursachenstatistik für das Land NRW entnommen.

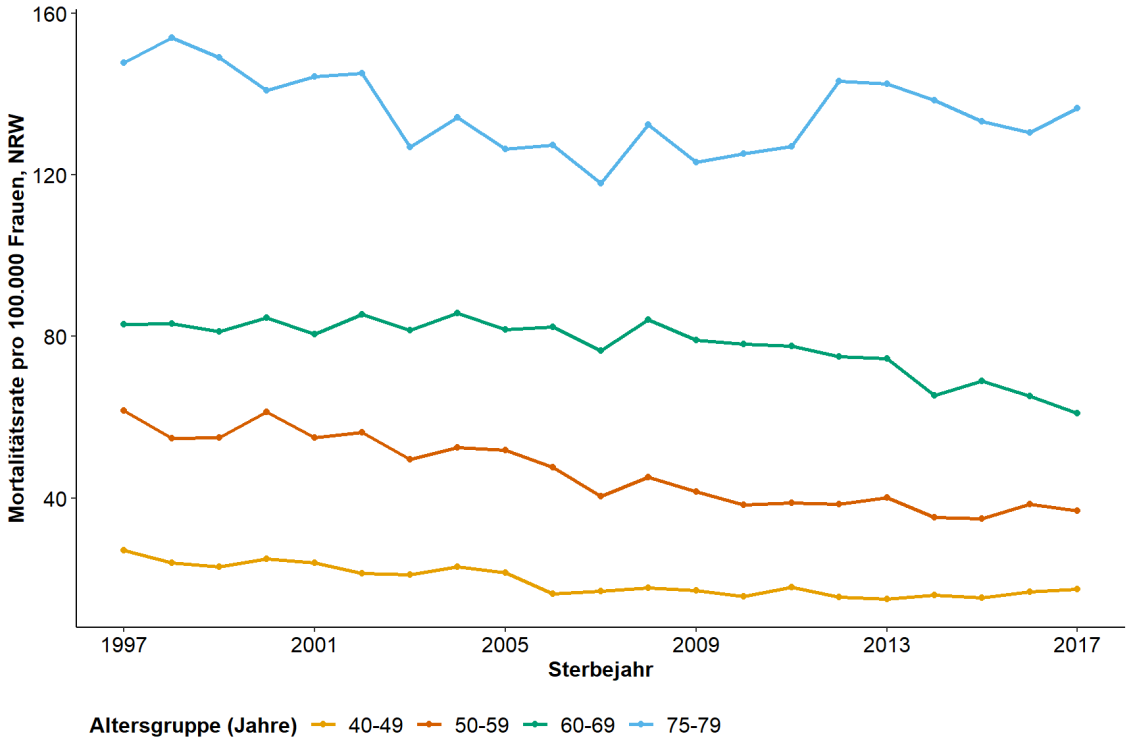


Abbildung 14: Beobachtete Brustkrebs-assoziierte Mortalitätsraten stratifiziert nach Alter, NRW 1997-2017

Es zeigt sich hierbei ein bereits vor Einführung des MSP abnehmender Trend in der Brustkrebs-assoziierten Mortalität der 40-49-Jährigen, der 50-59-Jährigen sowie der 75-79-Jährigen, der auch in anderen Bundesländern beobachtbar (Jansen et al., 2020) und mit der stetigen Verbesserung der Therapieoptionen vereinbar ist. Auffallend ist allerdings der irreguläre Verlauf der Mortalitätsrate der 75-79-Jährigen, die ab 2006 wieder ansteigt. Auch dies wurde bereits in anderen Arbeiten für Deutschland beschrieben (Jansen et al., 2020).

Die Mortalitätsverläufe der angrenzenden Altersstrata wurden nun für eine Prädiktion der erwarteten, screeningunabhängigen Mortalitätstrends unter den MSP-anspruchsberechtigten Frauen genutzt und in zwei unterschiedlichen Modellierungsansätzen verwendet.

Zunächst wurden in einer Poisson-Regression die Verläufe der Mortalitätsraten der 40-49-jährigen sowie der 75-79-jährigen Frauen von 2005 bis 2017 modelliert (Abbildung 15). Die ermittelten Modellparameter wurden anschließend für eine Prädiktion der screening-unabhängigen Mortalitätsraten der 50-59-Jährigen sowie 60-69-Jährigen nach 2005

verwendet (Abbildung 16). Ausgehend von der Annahme, dass sich die Effektivität der Brustkrebstherapie über die Beobachtungsjahre hinweg für alle Altersgruppen in ähnlicher Weise verändert hat, konnte so eine erste orientierende Abschätzung für die vom Screening unabhängigen zeitlichen Mortalitätsraten der 60-69-Jährigen sowie 50-59-Jährigen vorgenommen werden.

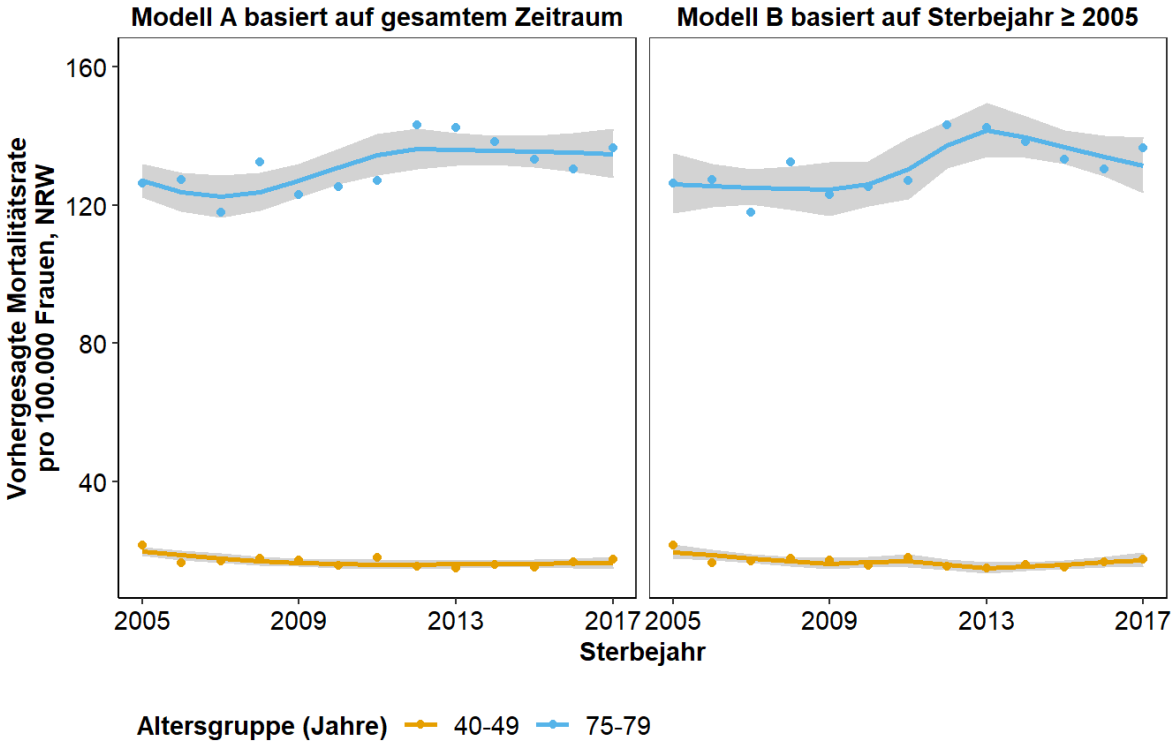


Abbildung 15: Modellierung der Mortalitätsraten der 40-49-Jährigen und 75-79-Jährigen mittels Poissonregression basierend auf Daten von 1997-2017

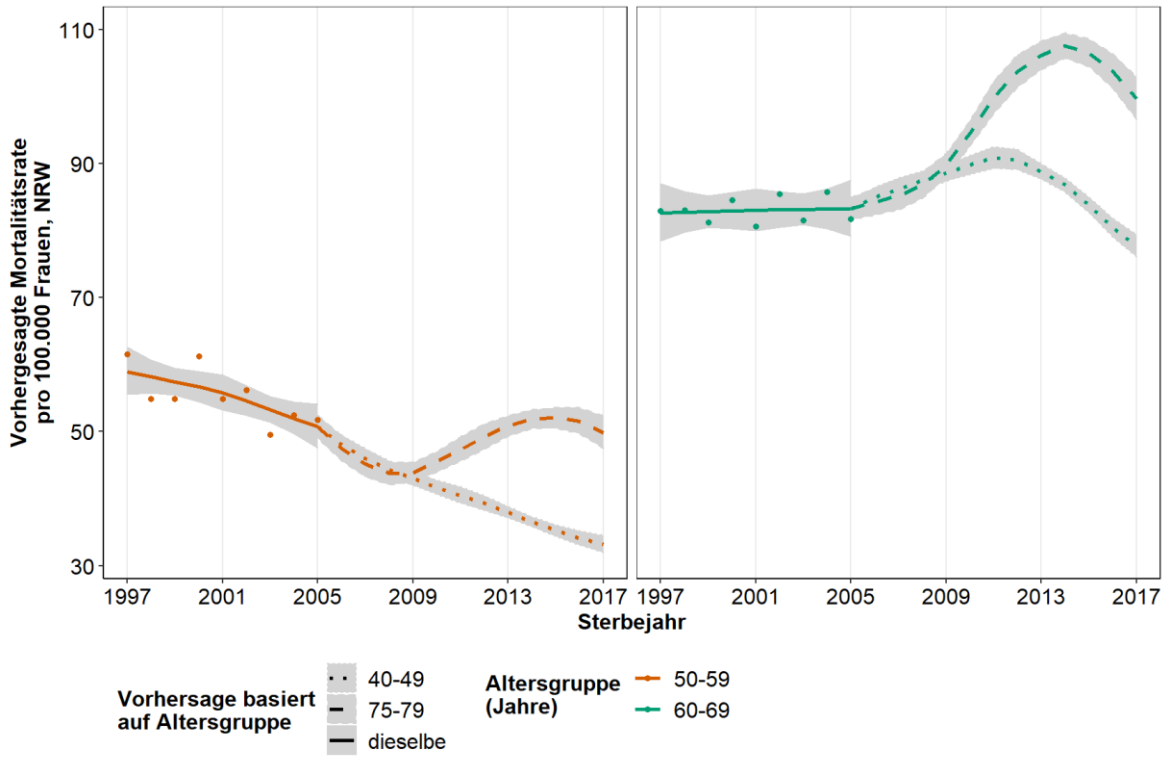


Abbildung 16: Prädiktion der Mortalitätsraten der 50-59-Jährigen (links) sowie der 60-69-Jährigen (rechts) ab 2005 basierend auf den Poissonregressionen der Altersgruppen 40-49 (gepunktet) sowie 75-79 (gestrichelt) im Zeitraum 1997-2017. 95% Konfidenzintervalle sind als graue Bänder dargestellt. Die Bereiche zwischen den Kurven werden als mögliche Annahmen für die tatsächliche alters-spezifische Mortalitätsrate in der jeweiligen Altersgruppe betrachtet.

Die Modellierungen zeigen, dass durch die Prädiktion mit der jüngeren bzw. älteren nicht anspruchsberechtigten Altersgruppe vor allem nach 2009 ein relativ großer Bereich definiert wird, innerhalb dessen die so erwarteten, screeningunabhängigen Brustkrebs-Mortalitäts-trends der 50-59-jährigen sowie auch der 60-69-jährigen Frauen nach 2005 liegen könnten. Das spricht für die Präsentation mehrerer Szenarien in den entsprechenden Auswertungen.

Ergänzend zu dieser (Extremwert-)Modellierung wurde eine lineare Regressionsanalyse zur Abschätzung der relativen Abhängigkeiten der altersspezifischen Mortalitätsraten untereinander vor Einführung des MSP umgesetzt. Grundlage der Prädiktion stellen hierbei die Jahre 1997-2005 dar (vor Einfluss des MSP auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität). In diesem Zeitraum können die Mortalitätsraten der Altersstrata 50-59 Jahre (Modell A) und 60-69 Jahre (Modell B) als (lineare) Kombination der „externen“, screeningunabhängigen

Mortalitätsraten der angrenzenden Altersstrata 75-79 Jahre und 40-49 Jahre dargestellt werden:

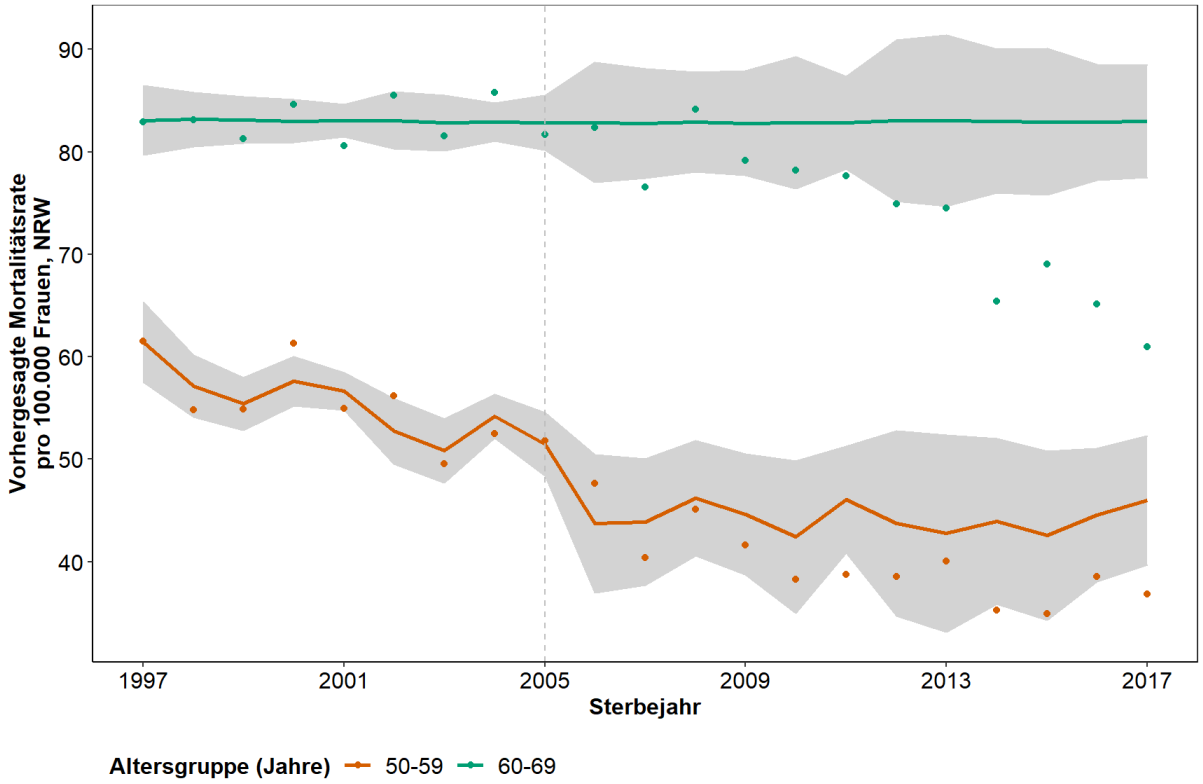
A) Mort50-59 = Intercept + beta1*Mort40_49 + beta2*Mort75_79 + error

B) Mort60-69 = Intercept + beta1*Mort40_49 + beta2*Mort75_79 + error

Die beta-Schätzer (Tabelle 19) zeigen die Stärke des (linearen) Einflusses der Mortalität der angrenzenden Altersbereiche auf die Mortalität der zu schätzenden Altersstrata an (50-59 Jahre und 60-69 Jahre) und können so neben den beiden Extremen der obigen (Poisson-Regression-basierten) Prädiktionsmodelle eine *gewichtete* Prädiktion für die Jahre 2005 -2017 unter *gleichzeitiger* Heranziehung *beider* externer Mortalitätsraten ermöglichen (Abbildung 17).

Tabelle 19: Parameter der linearen Regressionsmodelle

Vorhersage für Altersgruppe (Jahre)	**beta1**			**beta2**		
	HR Punkt-schätzer	**Standard-fehler**	**p-Wert**	**HR Punkt-schätzer**	**Standard-fehler**	**p-Wert**
50-59	1,51	0,57	0,04	0,08	0,11	0,51
60-69	-0,004	0,49	0,99	0,01	0,10	0,90



Durchgezogene Linie: prädizierte Mortalitätsrate; gepunktete Linie: beobachtete Mortalitätsrate

Abbildung 17: Vorhergesagte Mortalitätsraten für die Altersgruppen 50-59 Jahre und 60-69 Jahre für die Jahre 2005- 2017 basierend auf den Schätzern der linearen Regressionsmodelle (Tabelle 17).

Hierbei zeigt sich einerseits, dass bereits vor Beginn des MSP die Entwicklung der Mortalitätsrate der Altersgruppe der 75-79-Jährigen nur sehr gering mit der Entwicklung der Mortalitätsraten der 50-59-Jährigen oder 60-69-Jährigen assoziiert ist. Während der Zusammenhang der Mortalitätsrate der 40-49-Jährigen mit derjenigen der 60-69-Jährigen vor Einführung des MSP ebenfalls sehr gering war, zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Mortalitätsrate der 40-49-Jährigen und der der 50-59-Jährigen.

Einen Überblick aller oben ausgeführten Ansätze zur Prädiktion liefert Abbildung 18. Hier sind jeweils die beobachteten (auch als geglättete Kurve der Poisson-Regression) sowie die über die verschiedenen Modelle geschätzten bzw. ab 2005 prädizierten Brustkrebs-Mortalitätsraten aller 50-59-jährigen (s. obere Darstellung) bzw. 60-74-jährigen Frauen (s. untere Darstellung) in NRW von 1997 bis 2017 abgebildet.

Es zeigt sich zusammenfassend, dass danach die beobachtete, screeningbeeinflusste Brustkrebs-Mortalität (blaue Linien) bei der Gesamtheit aller 50-59-jährigen Frauen (d.h., Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen am MSP) unter, bzw. für die Prädiktion 40-49 nahe bei der erwarteten säkularen Mortalitätsrate lag. Das ist bei den 60-74-Jährigen anders. Hier unterschreitet die beobachtete Brustkrebs-Mortalität (blaue Linien) deutlich alle Prädiktionen.

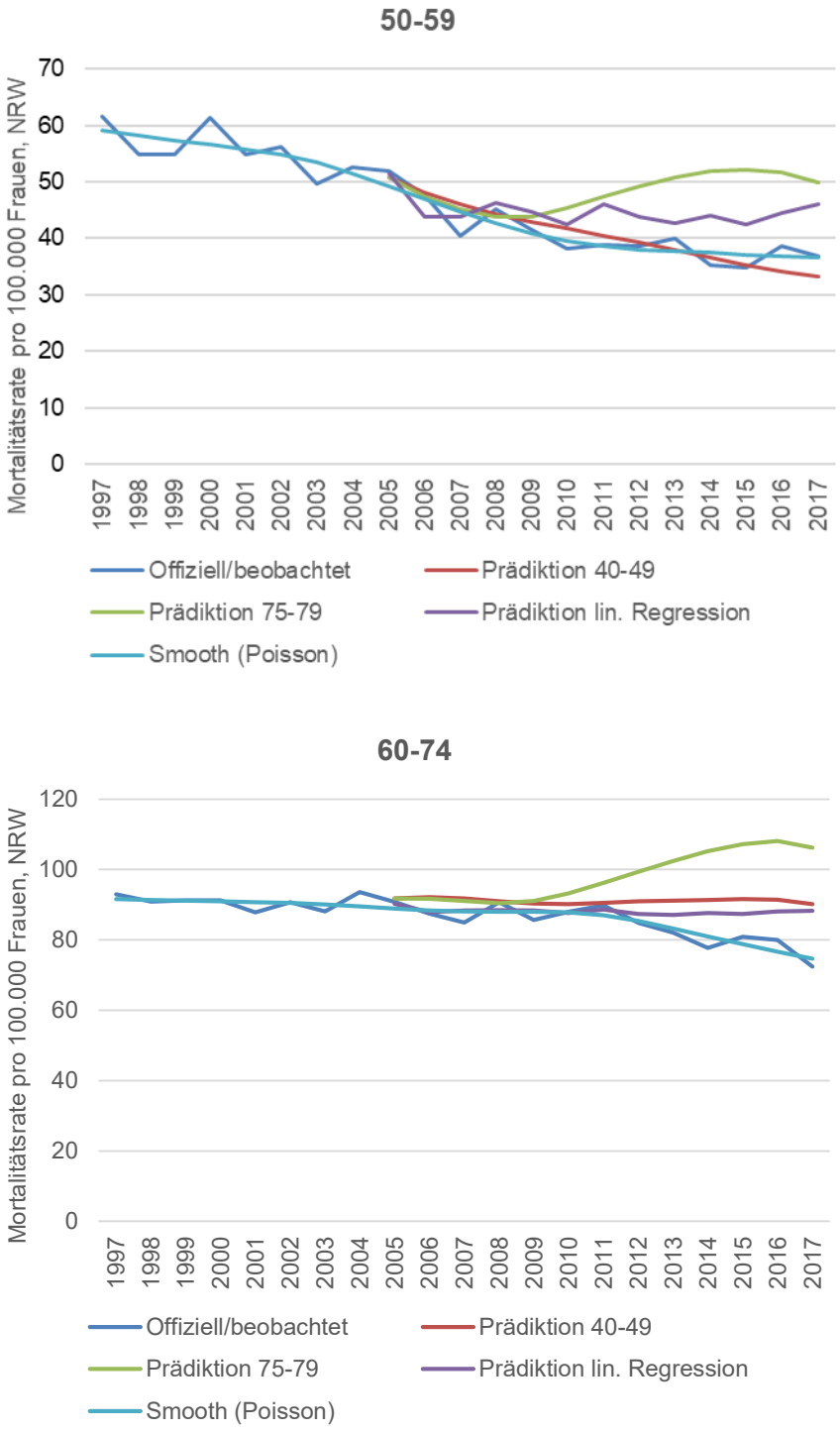


Abbildung 18: Beobachtete und vorhergesagte Mortalitätsraten für die Altersgruppe 50-59 Jahre[27] (obere Darstellung) und 60-74* Jahre (untere Darstellung) für die Jahre 1997-2017 basierend auf den Schätzern der Poisson- und linearen Regressionsmodelle [23]

[27] Die Altersgruppe der 70-74-jährigen Frauen wurde für diese Modellierung mit der Altersgruppe der 60-69-jährigen Frauen zusammengelegt.

Ausblick auf die Hauptstudie II

Bei Verfügbarkeit fallgenauer Daten zu den N-TN aus der rDZS bzw. ES sollen die geschätzten Mortalitätsverläufe für die Berechnung alternativer Trendfaktoren bzw. Korrekturfaktoren verwendet werden.

Die mittels Poisson-Regressionen über die angrenzenden Altersstrata prädizierten Mortalitätsraten können zur Abschätzung säkularer Trendfaktoren herangezogen werden und somit über eine alternative Ermittlung der P_C einen anderen Ansatz für die Korrekturfaktorenanalyse definieren. Die Prädiktionen der linearen Regression ermöglichen unter *gleichzeitiger* Heranziehung *beider* externen Mortalitätsraten eine *gewichtete* Prädiktion, welche ebenfalls zur Eingrenzung des Trendfaktors herangezogen werden kann. Weitere Überlegungen und ggf. Analysen in diesem Spektrum könnten u.a. auch die Bildung feinerer Altersstrata bzw. nicht-lineare Modellierungen für die Prädiktionen einschließen.

Ziel ist es, in der HS II bei Weiterverfolgung des Korrekturfaktoransatzes verschiedene Parameter in der Ermittlung der causal MRR (wie hier die P_C) zu variieren, um der vielen Unsicherheiten in der Datenbasis bzw. der nicht zu prüfenden Annahmen im klassischen Korrekturfaktorenansatz Rechnung zu tragen.

8.4.3.2 Revision und Anpassung des bisherigen Verfahrens zur KF-Berechnung

Eine weitere Überlegung entstand nach eingehender Diskussion der bisherigen Ermittlung des Korrekturfaktors in der MACH II. Sie betrifft die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorten der TN und N-TN (Tabelle 20).

Tabelle 20: Überblick über die Kohorte der für die Berechnung des Korrekturfaktors in MACH II berücksichtigten MSP-TN

	Alter 50 bis <70 Jahre 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

Insgesamt hatten 133.783 Frauen am Screening teilgenommen, unter diesen traten insgesamt n = 93 Brustkrebs-Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach Teilnahme auf; davon n = 58 mit einer C50-Diagnose (invasiver Brustkrebs) nach Screening. In der MACH II wurde entschieden, die übrigen 35 Todesfälle zu ignorieren, da sie nicht inzidenzbasiert waren bzw. *nur* ein DCIS dokumentiert war. Diese Entscheidung wurde nun revidiert, denn diese 35 Todesfälle waren ja offensichtlich unter anspruchsberechtigten Frauen, nämlich Teilnehmerinnen des MSP, aufgetreten. Für die Berechnung des Korrekturfaktors wird die Brustkrebs-Mortalität aller Teilnehmerinnen benötigt, so dass z.B. auch anspruchsberechtigte Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose mehr als 5 Jahre vor einer Screeningeinladung hatten, in der Gruppe enthalten sind. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass bei einigen dieser 35 Teilnehmerinnen nur ein DCIS dokumentiert wurde, obwohl sich operativ dann ein (nicht mehr dokumentiertes) invasives Karzinom herausstellte, an dem die Teilnehmerin binnen der nachfolgenden 5 Jahre verstarb. Es wurde deshalb in der HS I eine alternative Analyse durchgeführt, in der alle 93 Todesfälle von invasivem Brustkrebs unter den Teilnehmerinnen herangezogen wurden. (Eine Analyse auf der Grundlage inzidenzbasierter Mortalität ist dagegen beim prospektiven Vergleich der TN und N-TN in einer definierten Kohorte sinnvoll). Wenn also alle TN mit einer Brustkrebsdiagnose für die Berechnung der Mortalitätsrate herangezogen werden, ergeben sich neue Werte für die alterstratifizierten P_{TN} sowie für die

altersstandardisierte P_{TN} (Tabelle 21). Ausgehend von den 133.783 MSP-TN ergibt sich dann eine altersstandardisierte Mortalitätsrate P_{TN} von 71/100.000 TN. Diese ist deutlich höher als die ursprünglich auf Basis der n=58 Todesfälle ermittelte Mortalitätsrate von 46/100.000.

Neben dieser neuen Berechnung der P_{TN}, haben wir die Umsetzung der *inzidenz*basierten Mortalität für alle Kohorten noch einmal re-evaluiert. Wie oben bereits beschrieben, muss darauf geachtet werden, dass zur Berechnung des post-hoc MRR bzw. des Korrekturfaktors in allen Kohorten (P_C, P_{TN} und $P_{N\text{-}TN}$) nur die inzidenzbasierten Todesfälle gezählt werden, d.h. Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose *innerhalb der letzten 5 Jahre* dürfen nicht berücksichtigt werden. Dies liegt darin begründet, dass die MSP-Teilnehmerinnen besondere Eingangskriterien erfüllen müssen, damit sie überhaupt am MSP anspruchsberechtigt sind. Dazu zählt neben der Zugehörigkeit zur Altersgruppe 50 bis 69 Jahre auch die Tatsache, dass sie in den fünf Jahren vor der MSP-Untersuchung keine Brustkrebsdiagnose erhalten haben dürfen. Um eine Verzerrung der MRR zu vermeiden, müssen daher bei der Ermittlung von P_C und $P_{N\text{-}TN}$ diese Bedingungen in gleicher Weise erfüllt sein wie bei der Ermittlung des P_{TN} (Sasieni, 2003).

Andererseits wurde bereits in der MACH II darauf verwiesen, dass die N-TN aufgrund der mangelnden fallgenauen Auflösung in einem komplexen Verfahren geschätzt wurden: "*Eine Einschränkung auf das Untersuchungs-Intervall 2006 bis 2008 - wie bei den TN - kann hier nicht erfolgen, da für die N-TN kein Untersuchungs- bzw. Einladungsdatum vorlag. Die Variable IBK_NT_all*[28] *überschätzt die Anzahl der Fälle von Nicht-Teilnehmerinnen, da in ihr noch - … - die Fälle der 4% Nicht-Eingeladenen (Anzahl_NE) enthalten sind."* Unter der in der Diskussion als plausibel akzeptierten Annahme, dass die Nicht-Eingeladenen keine (bezogen auf Art und Schwere des Brustkrebses) differentielle Auswahl der anspruchsberechtigten

[28] IBK_NT_all: 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.

Frauen waren, muss man annehmen, dass diese Frauen in unserer bisherigen Analyse aber als Brustkrebstodesfälle unter N-TN gewertet wurden. Nimmt man hinzu, dass anfangs nicht alle Einladungen zum MSP ankamen, d.h., wegen fehlerhafter Adresse, vorübergehender Abwesenheit der Adressatin (Urlaub usw.) oder wegen Nichtbeachtung (bei der noch unbekannten, neu anlaufenden MSP-Aktion manchmal auch als 'Werbung' entsorgt, etc.) nicht gelesen wurden, so war die Anzahl der Nicht-Eingeladenen in unserer Kohorte von 2006-2008 vermutlich nochmals kleiner als die 4 %, mit der sie in der MACH II angesetzt wurde. Dies war bei den Sterbefällen aber nicht identifizierbar. Dazu kommen – wie im MACH II-Bericht erwähnt - auch noch einige Sterbefälle, die im Zeitraum 2006-2008 bemerkt und/oder diagnostiziert wurden, bevor sie noch eine reale Einladung erhalten hatten: Lag ihr virtuelles Einladungsdatum vor dem realen Einladungsdatum, wurden sie gemäß der Definition als IBK_NT_all eingeschlossen.

Um die Auswirkungen dieser Unsicherheiten abzuschätzen, wurden verschiedene Annahmen im Rahmen einer nachgehenden, revidierten Analyse eingesetzt. Die Überschätzung der Todesfälle wurde mit 4 % (untere Grenze), 8 % und 12 % (oberer Extremwert) angesetzt.

Alle neu berechneten Werte sind in Tabelle 19 entsprechend Tabelle 4.11 des Abschlussberichts (= Tabelle 16 oben) der Machbarkeitsstudien zusammengefasst (alle Werte sind auf Integer gerundet, um dem Schätzcharakter Rechnung zu tragen). Es zeigt sich, dass die neu berechneten Korrekturfaktoren im Bereich der in der Literatur berichteten KF liegen. Durch die beiden im Rahmen der HS I entwickelten Anpassungen (P_{TN} und $P_{N\text{-}TN}$) bei der Ableitung des Korrekturfaktors entstehen causal MRRs, die deutlich näher an dem Wert von 1 liegen als die in MACH II abgeleiteten causal MRRs.

Tabelle 21: Post-hoc MRR, Korrekturfaktor und causal MRR (modifiziert)

Altersgruppen (Jahre)	P_C[1]	P_{TN}[2]	$P_{N\text{-}TN}$[3]	f_S	Post-hoc MRR	Korrektur-faktor (KF)	Causal MRR
50-69	92	71	109 (4 %)	0,47	0,65	1,51	0,98
50-69	92	71	105 (8 %)	0,47	0,68	1,36	0,92
50-69	92	71	100 (12 %)	0,47	0,71	1,205	0,855

[1] altersstandardisiert, pro 100.000 Frauen

[2] altersstandardisiert, pro 100.000 Frauen

[3] altersstandardisiert (original: 114,02), pro 100.000 Frauen; verringert um einen geschätzten Anteil für noch enthaltene, potenziell fehlerhaft zugeordnete Fälle von 4 %, 8 % bzw. 12 %

Ausblick auf die Hauptstudie II

In der HS II sollen die vorgeschlagenen Anpassungen auf Basis der dann fallgenauen Kohorte der N-TN erneut evaluiert werden. Auch hier ist das Ziel, diesmal über die Definition einer Spanne möglicher Korrekturfaktoren, bei der Ermittlung der causal MRR der vielen Unsicherheiten in der Datenbasis (wie z.B. dem Anteil prävalenter Fälle in der Kohorte der N-TN) Rechnung zu tragen.

8.4.4 Alternativer Ansatz zur Korrektur

Dieser Ansatz basiert auf einem Vorschlag von Frau PD Dr. Claudia Spix aus dem Wissenschaftlichen Beirat und soll die tumorstadienspezifische, zeitliche Veränderung von Inzidenz- und Letalitätsraten zur Abschätzung eines unverzerrten Screening-Effekts auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität nutzen. Zusätzlich zum primären Endpunkt bieten die Daten der rDZS nämlich eine detaillierte Datenbasis hinsichtlich der pathologischen und klinischen Informationen der auftretenden Brustkrebstumore und ermöglichen damit die notwendigen Analysen.

Wie bereits geschildert, ist der Vergleich der Mortalität von TN und N-TN offen für Verzerrungen, die bei der Ermittlung einer kausalen MRR berücksichtigt werden sollten. Wir gehen in unseren Betrachtungen von der Annahme aus, dass der eigentliche Screening-Effekt

im Wesentlichen durch eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes und damit durch eine Verschiebung hin zu niedrigeren Tumorstadien (‚stage shift') bei den TN entsteht. Die Diagnose wird früher gestellt, der Tumor ist dann noch kleiner, hat noch nicht oder weniger gestreut und ist deshalb besser zu behandeln. Dadurch ist die 5- oder 10-Jahres-Letalität von Brustkrebs unter den TN niedriger als unter den N-TN, bei denen im Allgemeinen nur symptomatische Tumore ohne ‚lead time' entdeckt werden. Die Betrachtung der stadienspezifischen Letalität sollte also, wenn es keine weiteren mit der Teilnahme assoziierten prognoserelevanten Faktoren (also Confounder) gibt, für TN und N-TN mit den gleichen Tumorstadien sehr ähnlich sein. Unterschiede der stadienspezifischen Letalität sind dagegen direkte Indikatoren für Richtung und Größe von Verzerrungen.

Ausgehend von dieser Hypothese wurde ein Konzept ausgearbeitet, dass alle Verzerrungsmöglichkeiten eines Vergleichs stadienspezifischer Letalität aufgreift und Ansätze formuliert, diese spezifisch zu evaluieren und ggf. zu quantifizieren. Mehr noch soll das Konzept alle potenziellen Verzerrungen bis hin zur Ermittlung einer stadienspezifischen Mortalität aufgreifen, denn der primäre Endpunkt von Evaluationsstudien ist die Brustkrebs-assoziierte Mortalitätsrate unter TN im Vergleich zu N-TN. Die stadienspezifische Mortalität, d.h., die Rate von Sterbefällen eines bestimmten Brustkrebsstadiums unter allen TN bzw. N-TN, ist dabei das Produkt aus stadienspezifischer Inzidenzrate und stadienspezifischer Letalität, d.h., der Sterblichkeit der Frauen mit Brustkrebs. Unterschiede der stadienspezifischen Mortalität sind daher entweder auf Differenzen in der stadienspezifischen Inzidenz und/ oder der stadienspezifischen Letalität zurückzuführen, wobei beide von Verzerrungen betroffen sein können.

Konzeptionell lassen sich insgesamt fünf Schritte ableiten, in denen der Screening-Effekt von potenziellem Confounding abgegrenzt werden muss (Abbildungen 19).

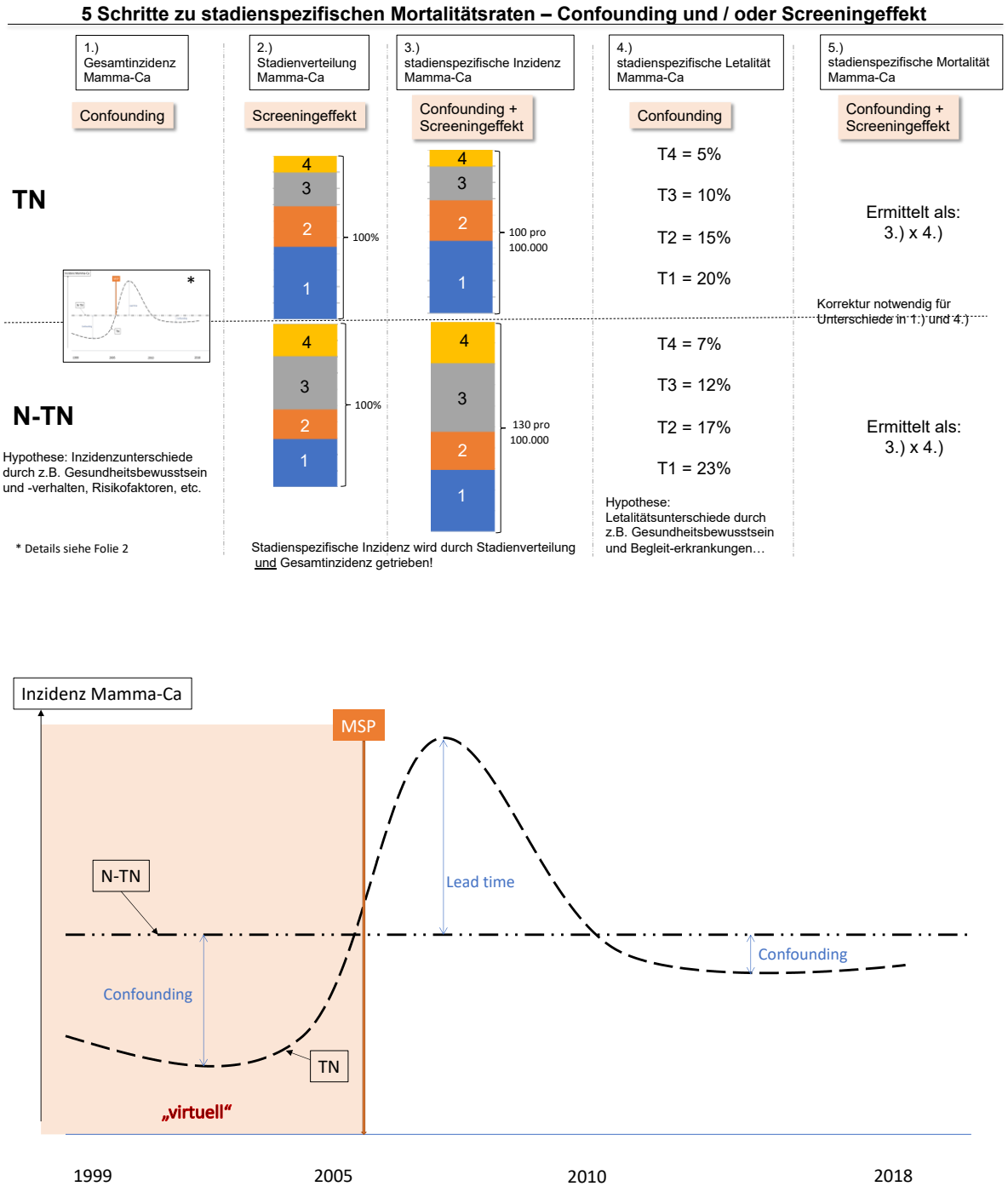


Abbildung 19: Abgrenzung des Screening-Effekts von potenziellen Verzerrungen[29] (obere Darstellung) und Gesamtinzidenz von Brustkrebs vor und nach MSP (Hypothese) (untere Darstellung)

[29] Erklärungen zu den einzelnen Schritten im Text

Bereits vor Beginn des MSP (Schritt 1, Abbildung 19 untere Darstellung) ist von einer Form des HSB auszugehen. Die (virtuelle) Gruppe der Frauen, die später am Screening teilnehmen wird, könnte sich potenziell durch ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein auszeichnen (gesünderer Lebensstil, erhöhte Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Vorsorgeuntersuchungen, bessere Selbstwahrnehmung hinsichtlich drohender oder beginnender Erkrankungsprozesse, erhöhte Therapiebereitschaft und -compliance) und somit eine potenziell geringere Brustkrebs-Gesamtinzidenz im Vergleich zur (virtuellen) Gruppe der späteren N-TN aufweisen. Zusätzlich ist es vorstellbar, dass sich aufgrund ähnlicher Verzerrungsfaktoren die Stadienverteilung der virtuellen TN und virtuellen N-TN unterscheidet. Die virtuellen TN könnten zum Beispiel im Vergleich mit den virtuellen N-TN potenziell im Mittel niedrigere Tumorstadien bei Diagnose aufweisen, da sie gesundheitsbewusster sind und bei Symptomen früher den Kontakt mit dem Gesundheitssystem suchen. Nach Einführung des MSP sollte sich der Screening-Effekt in Form von unterschiedlichen Stadienverteilungen bei TN und N-TN zeigen (Schritt 2). Eine entscheidende Frage an dieser Stelle ist, in welchem Umfang die nun beobachtete unterschiedliche Stadienverteilung tatsächlich (kausal) auf das Screening zurückzuführen ist und in welchem Umfang sie Ausdruck der bereits vor MSP existenten Unterschiede in den Stadienverteilungen der dann noch virtuellen TN und N-TN (Schritt 1) ist. Bei der folgenden Betrachtung der stadienspezifischen Inzidenzen (Schritt 3) muss bedacht werden, dass die Höhe der stadienspezifischen Inzidenzraten nicht allein von der Stadienverteilung, sondern auch von der Gesamtinzidenz an Brustkrebs abhängt, die sich wiederum potenziell zwischen TN und N-TN screeningunabhängig unterscheiden kann (Schritt 1). Im nächsten Schritt (Schritt 4) ist bei der Berechnung der stadienspezifischen Letalität wiederum der mögliche Einfluss des HSB (z.B. aufgrund von Begleiterkrankungen oder Therapieadhärenz) zu beachten, der auch bei gleichem Tumorstadium zu unterschiedlichen Letalitäten bei TN und N-TN führen kann. Im letzten Schritt (Schritt 5) kann nun die Bestimmung der stadienspezifischen Mortalität als Produkt aus der stadienspezifischen Inzidenz und der stadienspezifischen Letalität durchgeführt werden. Dabei müssen das

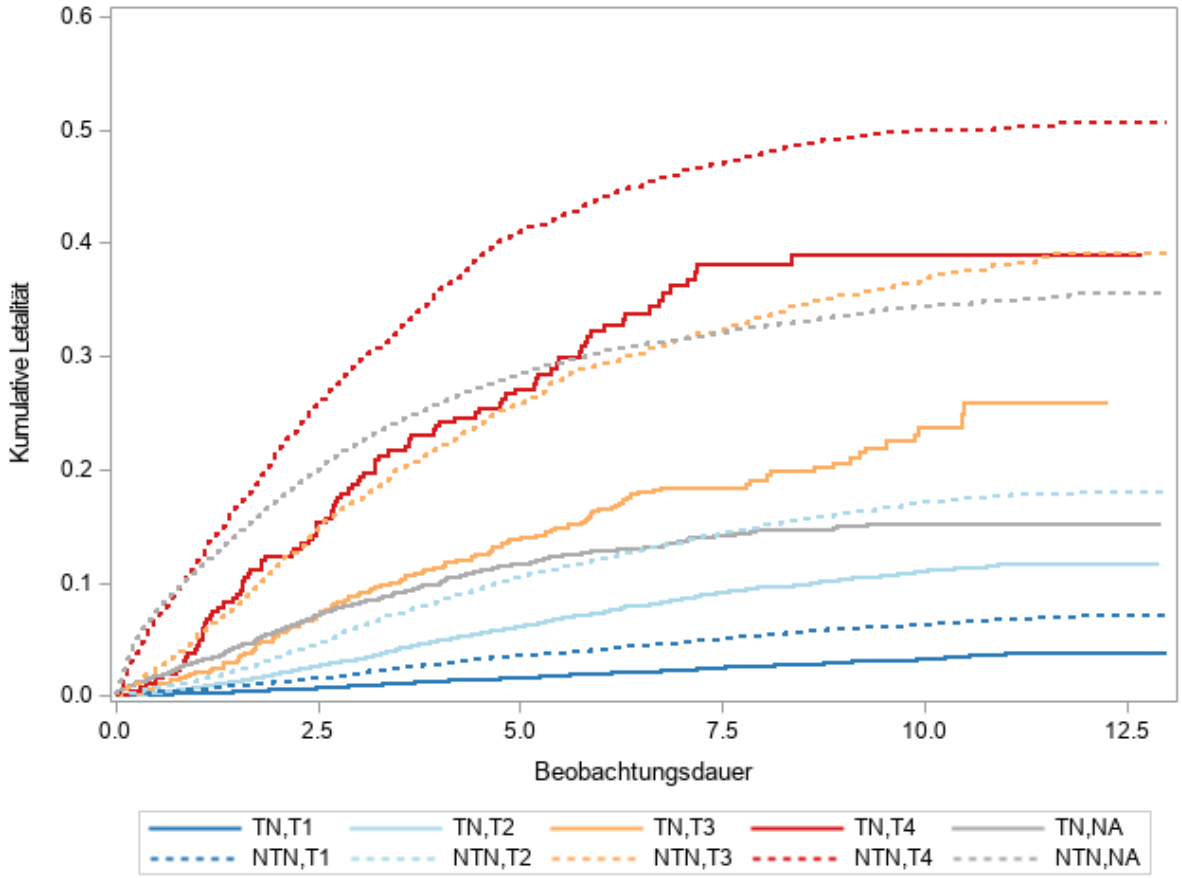
potenzielle Confounding aus Schritt 1 (inzidenzrelevantes Confounding) und Schritt 4 (prognoserelevantes Confounding) berücksichtigt werden.

Der GU hat zusammen mit dem UA LKR NRW zum Ende der HS I begonnen, diese theoretischen Überlegungen mithilfe vorhandener Daten Schritt für Schritt zu überprüfen.

Die Datenbasis bildete der Routinedatensatz des LKR NRW sowie die amtliche Todesursachenstatistik des Landes NRW. Der Datenbankbestand vom 29.01.2021 des Routinedatensatz Epidemiologie des LKR NRW verzeichnete n = 1.447.530 Frauen, davon n = 211.655 Fälle von Brustkrebs (C50 und D05) mit dem Diagnosealter 40 bis 79 Jahre innerhalb der Diagnosejahre 1997 bis 2017. Die amtliche Todesursachenstatistik des Landes NRW lieferte n = 34.101 Sterbefälle bei Frauen im Alter von 40-79 Jahren mit amtlicher TU Brustkrebs für die Jahre 2005 - 2017. Diese zusammengefügten Datensätze bildeten die Grundlage der folgenden Analysen. Darin enthalten sind Informationen zum Teilnehmerstatus, zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. des Todes sowie zum Tumorstadium und Grading.

Anhand dieser Datenbasis wurde zunächst die stadienspezifische Letalität von 2010 bis 2018, stratifiziert nach Teilnehmerstatus berechnet. Diese sind der Abbildung 20 (obere Darstellung) zu entnehmen. Es zeigt sich, dass sich die stadienspezifische Letalität deutlich zwischen TN und N-TN unterscheidet, was, wie oben erläutert, auf Verzerrungen hinweist. Die Form der Abweichungen liefert dabei weitere Hinweise auf die Art der Verzerrung. Die schon sehr früh im Follow-up bestehenden Abweichungen der korrespondierenden Kurven bei TN und N-TN über die Zeit weisen trotz Stratifizierung nach Stadium weiterhin auf einen Lead Time Bias hin. Dieser ist Ausdruck der „vorgezogenen“ Diagnose von Brustkrebs bei den TN auch innerhalb eines Stadiums und führt zu einer, eben um diese lead time, längeren Überlebenszeit bei den TN. Zusätzlich zum Effekt der Lead Time sind außerdem noch Hinweise auf prognoserelevantes Confounding erkennbar, die sich in der zunehmenden Abweichung der korrespondierenden Letalitäten bei TN und N-TN manifestieren. Das deutet darauf hin, dass, wie schon vermutet, der HSB sich auch prognoserelevant auswirkt: Bei gleichem Brustkrebsstadium leben TN nach Diagnose länger.

Diese Hypothesen werden gestützt durch die Ergebnisse aus Abbildung 20 (untere Darstellung). Hier wurden nur die TN berücksichtigt, jedoch getrennt nach Frauen, die an einem Intervallkarzinom verstarben und Frauen, die an einem im Screening detektierten Tumor starben. Passend zur Annahme, dass hier der HSB eine untergeordnete Rolle einnimmt (es sind ja alle TN) zeigen die Verläufe der beiden Gruppen, insbesondere in den höheren Stadien, eine starke Konvergenz. Die stadienspezifischen Letalitäten der TN sind aber auch bei alleiniger Betrachtung der Intervallkarzinome weiter niedriger als die der N-TN, was auf prognoserelevantes Confounding unter TN hinweist.



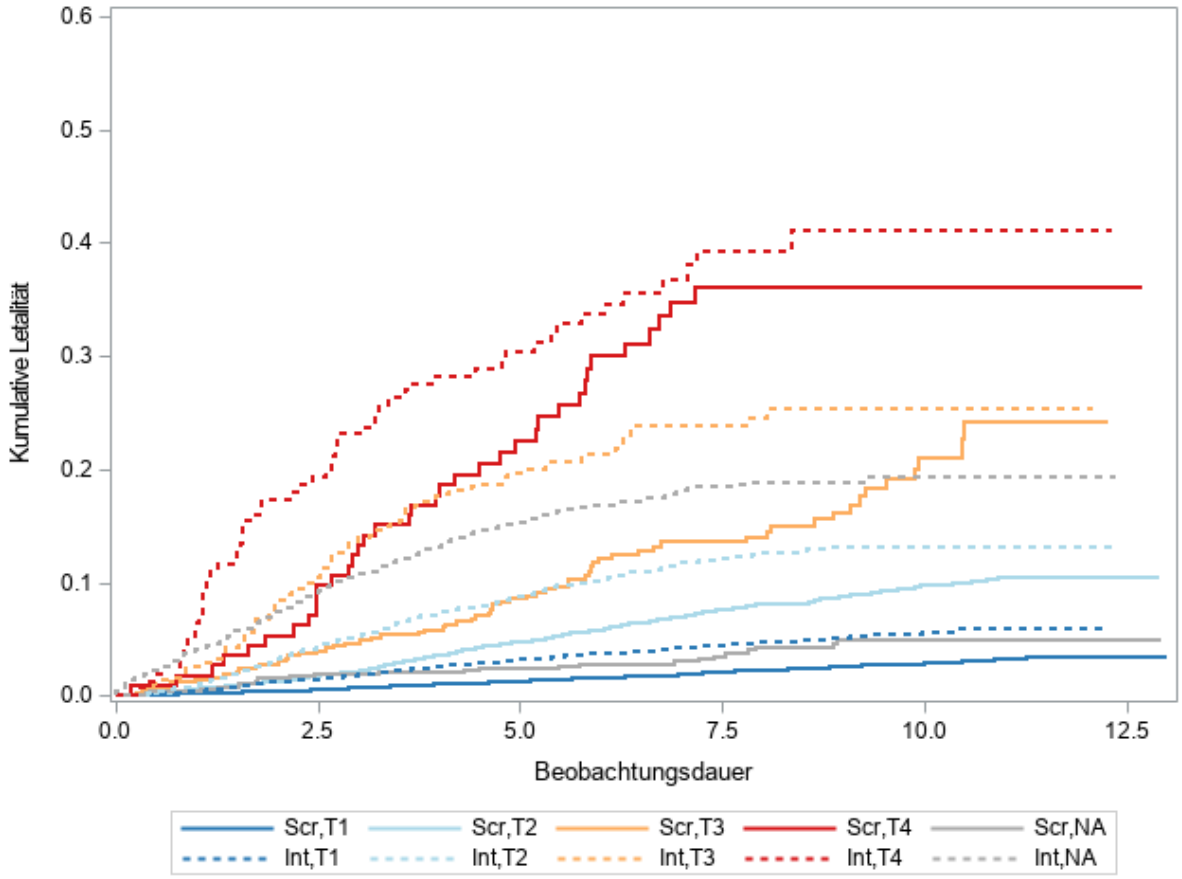


Abbildung 20: Stadienspezifische Letalität, stratifiziert nach Teilnehmerstatus (obere Darstellung) und Diagnoseanlass bei den der Teilnehmerinnen (untere Darstellung) auf Basis der Daten des LKR NRW; enthalten sind Frauen, bei denen zwischen 2006 - 2014 im Alter von 50 - 69 Brustkrebs diagnostiziert wurde (inzidenzbasierte Sterbefälle).
TN: Teilnehmerinnen, N-TN: Nicht-Teilnehmerinnen, NA: Tumore ohne Stadienangaben[30], Scr: im Screening detektiert, Int: im Intervall detektiert

Zum Abschluss wurden basierend auf obigem Datensatz zwei Überlebenszeitanalysen mittels Cox-Regressionen, adjustiert für Tumorstadium, Diagnosejahr und Diagnosealter, gerechnet. Die erste Modellierung quantifiziert den Unterschied in der brustkrebsassoziierten Letalität zwischen TN und N-TN. Die Ergebnisse sind Tabelle 22 zu entnehmen. Eine adjustierte Hazard Ratio von 0,51 (95 % Konfidenzintervall: 0,48-0,54) für die TN zeigt, dass neu (inzident) an Brustkrebs erkrankte TN weiterhin ein um die Hälfte reduziertes Sterberisiko im Vergleich

[30] Tumore ohne Stadienangabe: Im genutzten Datensatz des EKR NRW liegt bei den TN für 6,6 % der Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs keine Angabe zum Tumorstadium vor, bei den N-TN sind es 27 %. Analysen mit Imputation der fehlenden Tumorstadien zeigen in der Aussage unveränderte Ergebnisse

mit den N-TN haben. Dabei ist zu bedenken, dass dieser Effekt sowohl durch den Screening-Effekt, als auch die genannten Verzerrungen bedingt ist. Die zweite Modellierung (Tabelle 23) zeigt den Vergleich der brustkrebsassoziierten Letalität zwischen N-NT und TN, deren Brustkrebs im Screening detektiert wurde bzw. TN, deren Brustkrebs im Intervall detektiert wurde. Hier zeigt sich die geringste Letalität bei den TN, deren Brustkrebs im Screening detektiert wurde (HR von 0,40 [0,38-0,43] entsprechend einer ca. 60 % geringeren Letalität gegenüber N-TN). Die TN, deren Brustkrebs im Intervall entdeckt wurde, zeigen gegenüber den im Screening detektierten Tumoren eine etwas höhere Letalität. Diese ist jedoch immer noch deutlich geringer als bei den N-TN (HR 0,69 [0,64-0,75] entsprechend einer ca. 30 % geringeren Letalität gegenüber den N-TN).

Tabelle 22: Effekt des Teilnahmestatus auf die Letalität nach inzidenter Brustkrebsdiagnose basierend auf n= 71.256 Frauen im Alter 50-69, Modell adjustiert für Diagnosealter, Tumorstadium und Diagnosejahr

Parameter	**Hazard Ratio**	**95 % Konfidenzintervall**	
Diagnose bei N-TN	1		
Diagnose bei TN	0.510	0.482	0.540

Tabelle 23: Effekt des Detektionsmodus auf die Letalität nach inzidenter Brustkrebsdiagnose basierend auf n= 71.256 Frauen im Alter 50-69, Modell adjustiert für Diagnosealter, Tumorstadium und Diagnosejahr

Parameter	**Hazard Ratio**	**95 % Konfidenzintervall**	
Diagnose bei N-TN	1		
Diagnose im Intervall bei TN	0.692	0.643	0.745
Diagnose im Screening bei TN	0.404	0.375	0.434

Ausblick auf Hauptstudie II

Aufbauend auf den hier vorgestellten Arbeiten sollen weitere Modellierungen, z.B. zur Aufdeckung eines potenziellen inzidenz-relevanten Confounding sowie zur Quantifizierung des lead-time bias erstellt werden. Darüber hinaus wird der Datensatz mit weiteren Datenjahren angereichert werden können. Auch eine Imputation der Tumorstadien bei

entsprechend fehlenden Angaben unter TN und N-TN ist beabsichtigt. Eine Adjustierung für den potenziellen HSB, z.B. in der Überlebenszeitanalyse, würde sich mittels entsprechender soziodemografischer und anamnestischer Daten, z.B. in Form eines PS, auf Ebene der mDZS umsetzen lassen.

8.5 Empirische Bestimmung der k- und l-Werte

Da im bevölkerungsbasierten Ansatz aufgrund des bestehenden Bevölkerungsbezugs zum Bundesland NRW eine Gewährleistung der Anonymität in den Auswertungsdatensätzen eine besondere Relevanz besitzt, wurde in den Machbarkeitsstudien die Nutzung einer Anonymisierungslogik auf Basis der k-Anonymität entwickelt. Hierbei müssen zumindest k Frauen im Datensatz die gleiche Kombination der vorher festgelegten sogenannten Quasi-Identifikatoren besitzen, damit sie in den Auswertungsdatensatz eingeschlossen werden können. Die empirische Bestimmung des Einflusses der gewählten k-Werte auf die Unterdrückungsraten (Anteil der Frauen, die zur Sicherung der Anonymität des Auswertungsdatensatzes aus diesem entfernt werden müssen) wurde auf dem ersten bereitgestellten Best-Of Datensatz durchgeführt. Zu berücksichtigen ist, dass zum Zeitpunkt der Evaluation kein finaler Auswertungsdatensatz vorliegt, so dass die ermittelten Unterdrückungsraten nur eine Abschätzung der tatsächlichen Unterdrückungsraten beim finalen Datensatz ermöglichen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn bei den Quasi-Identifikatoren nur eine niedrige bzw. gar keine räumliche Auflösung berücksichtigt wird, da dann durch Hinzufügen der im KVWL-Datensatz vorhandenen Frauen mit einer weiteren Reduktion der Unterdrückungsraten zu rechnen ist. In Situationen, bei denen die Gemeindekennziffer berücksichtigt wird (weil sie auch im Auswertungsdatensatz genutzt werden soll), sind geringere Veränderungen der Unterdrückungsraten zu erwarten, weil die bis jetzt nicht berücksichtigten Frauen dann eine disjunkte Menge mit dem aktuell genutzten Datensatz bilden. Der vorliegende Datensatz setzt sich aus einer Teilmenge von Screening-TN, Inzidenzfällen, Verstorbenen sowie Frauen aus der KVNO zusammen. Als Grundgesamtheit lagen 5.258.768 Frauen vor.

Es wurde der Einsatz unterschiedlicher k-Werte auf verschiedene medizinische Attribute angewendet, um die resultierende Unterdrückungsrate angeben zu können. Bei der Evaluation wurde ein unterschiedliches Set an Quasi-Identifikatoren verwendet. Ein Quasi-Identifikator ist ein personenbezogenes Merkmal, welches bei Offenlegung eine relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Re-Identifikation einzelner Personen erlaubt. Im Rahmen des Projektes wird mit Hilfe der k-Anonymität versucht, die Möglichkeit der Re-Identifikation zu minimieren, indem über ausgewählte Attribute eine Gruppenbildung stattfindet. Bei exemplarischer Anwendung einer k-Anonymität von 5 werden z.B. alle Fälle (Personen) ausgeschlossen, deren Gruppengröße < 5 ist.

Um ein Verständnis für realistische Unterdrückungsraten bekommen zu können, wurde eine Evaluation hierzu durchgeführt, deren Ergebnisse in den Tabellen 24 bis 27 zusammengefasst sind. Die Anzahl unterdrückter Fälle kann dabei anhand der jeweiligen Tabellen und der dort berichteten Prozentzahlen zurückgerechnet werden. Die Prozentzahlen in Klammern in den Tabellen, bei denen auch das Sterbedatum als Quasi-Identifikator berücksichtigt wurde, zeigen die Unterdrückungsrate unter den bereits verknüpften Sterbefällen mit vorhandenem Sterbedatum (n=117.140 Frauen). Die Werte repräsentieren prozentuale Erwartungswerte anhand der Anzahl der zusätzlich unterdrückten Fälle im Vergleich zu einem Szenario, in dem das Sterbedatum nicht als Quasi-Identifikator genutzt wurde.

Die Ergebnisse der Evaluation weisen darauf hin, dass die Berücksichtigung des Sterbedatums als Quasi-Identifikator bei hoher Auflösung oder Kombination mit einer hohen Auflösung der Information zur Gemeindekennziffer zu nicht mehr akzeptablen Unterdrückungsraten für verstorbene Personen führen kann, auch wenn die Gesamtunterdrückungsrate weiter niedrig bleibt. Die Nutzung des Sterbedatums als Quasi-Identifikator ist allerdings umstritten und muss im Einzelfall im Datennutzungsübergangsgremium diskutiert werden. In allen anderen Fällen liegt bei Anwendung eines k-Wertes von z.B. k=5 die Unterdrückungsrate deutlich unter 5 %, so dass durch Anwendung einer k-Anonymitätsschwelle von 5 kein relevanter Effekt auf die interne

und externe Validität von Auswertungen auf Basis des reduzierten Datensatzes zu befürchten ist.

Tabelle 24: Unterdrückungsraten bei alleiniger Nutzung des Geburtsdatums als Quasi-Identifikator

Quasi-Identifikatoren:	**Aggregationsstufen:**	**Unterdrückungsrate (%)**							
		k = 3	**k = 4**	**k = 5**	**k = 6**	**k = 7**	**k = 8**	**k = 9**	**k = 10**
Geburtsdatum	Monatsscharf	0,017	0,017	0,018	0,018	0,018	0,019	0,019	0,020
Geburtsdatum	Quartalsscharf	0,012	0,014	0,015	0,015	0,016	0,016	0,016	0,017

Tabelle 25: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum und GKZ als Quasi-Identifikator

Quasi-Identifikatoren:	**Aggregationsstufen:**	**Unterdrückungsrate (%)**							
		k = 3	**k = 4**	**k = 5**	**k = 6**	**k = 7**	**k = 8**	**k = 9**	**k = 10**
Geburtsdatum + GKZ	Monatsscharf + 5-stellig	1,07	1,52	1,96	2,35	2,73	3,08	3,41	3,75
Geburtsdatum + GKZ	Monatsscharf + 3-stellig	0,054	0,081	0,12	0,16	0,22	0,28	0,35	0,42
Geburtsdatum + GKZ	Quartalsscharf + 5-stellig	0,38	0,58	0,77	0,95	1,11	1,26	1,42	1,56
Geburtsdatum + GKZ	Quartalsscharf + 3-stellig	0,031	0,037	0,041	0,044	0,048	0,054	0,062	0,070

Tabelle 26: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum und Sterbedatum (in Klammern Unterdrückungsrate bei den verstorbenen Personen)

Quasi-Identifikatoren:	**Aggregationsstufen:**	**Unterdrückungsrate (%)**							
		k = 3	**k = 4**	**k = 5**	**k = 6**	**k = 7**	**k = 8**	**k = 9**	**k = 10**
Geburtsdatum + Sterbedatum	Monatsscharf + Monatsscharf	0,43 (18,5)	0,77 (33,9)	1,11 (48,8)	1,40 (62,2)	1,65 (73,1)	1,83 (81,4)	1,96 (87,2)	2,05 (91,4)
Geburtsdatum + Sterbedatum	Monatsscharf + Quartalsscharf	0,06 (2,2)	0,12 (4,4)	0,18 (7,4)	0,27 (11,1)	0,38 (16,0)	0,50 (21.8)	0,65 (28,1)	0,79 (34,7)
Geburtsdatum + Sterbedatum	Quartalsscharf + Monatsscharf	0,065 (2,4)	0,11 (4,3)	0,18 (7,2)	0,26 (11,2)	0,38 (16,3)	0,50 (21,9)	0,64 (28,1)	0,79 (34,6)
Geburtsdatum + Sterbedatum	Quartalsscharf + Quartalsscharf	0,030 (0,81)	0,036 (1,0)	0,042 (1,3)	0,048 (1,5)	0,056 (1,8)	0,065 (2,2)	0,076 (2,7)	0,088 (3,2)

Tabelle 27: Unterdrückungsraten bei Nutzung von Geburtsdatum, Sterbedatum und GKZ (in Klammern Unterdrückungsrate bei den verstorbenen Personen)

Quasi-Identifikatoren:	**Aggregationsstufen:**	**Unterdrückungsrate (%)**							
		k = 3	**k = 4**	**k = 5**	**k = 6**	**k = 7**	**k = 8**	**k = 9**	**k = 10**
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Monatsscharf + Quartalsscharf + 5-stellig	3,17 (94,3)	3,71 (98,1)	4,15 (98,8)	4,55 (98,6)	4,92 (98,4)	5,26 (98,2)	5,60 (98,0)	5,92 (97,7)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Quartalsscharf + Quartalsscharf + 5-stellig	2,09 (76,9)	2,59 (90,3)	2,91 (96,0)	3,13 (98,0)	3,31 (98,7)	3,47 (98,9)	3,62 (98,9)	3,76 (98,9)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Monatsscharf + Monatsscharf + 5-stellig	3,26 (98,5)	3,73 (99,0)	4,16 (98,8)	4,55 (98,6)	4,92 (98,4)	5,26 (98,2)	5,60 (98,0)	5,92 (97,7)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Quartalsscharf + Monatsscharf + 5-stellig	2,49 (94,7)	2,78 (98,6)	2,98 (99,3)	3,16 (99,4)	3,32 (99,3)	3,47 (99,2)	3,62 (99,0)	3,76 (99,0)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Monatsscharf + Quartalsscharf + 3-stellig	0,82 (34,3)	1,26 (53,1)	1,63 (68,1)	1,92 (78,8)	2,14 (86,3)	2,31 (91,2)	2,45 (94,5)	2,57 (96,5)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Quartalsscharf + Monatsscharf + 3-stellig	0,79 (34,1)	1,22 (53,0)	1,56 (68,2)	1,81 (79,3)	1,98 (86,5)	2,08 (91,1)	2,16 (94,2)	2,21 (96,2)

Quasi-Identifikatoren:	**Aggregationsstufen:**	**Unterdrückungsrate (%)**							
		k = 3	**k = 4**	**k = 5**	**k = 6**	**k = 7**	**k = 8**	**k = 9**	**k = 10**
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Quartalsscharf + Quartalsscharf + 3-stellig	0,17 (6,24)	0,31 (12,2)	0,48 (19,7)	0,67 (27,9)	0,85 (36,2)	1,04 (44,2)	1,21 (51,7)	1,38 (58,7)
Geburtsdatum + Sterbedatum + GKZ	Monatsscharf + Monatsscharf + 3-stellig	1,72 (74,9)	2,083 (89,9)	2,25 (95,9)	2,35 (98,2)	2,42 (98,9)	2,49 (99,3)	2,56 (99,4)	2,63 (99,5)

Der zusätzliche Effekt des Einsatzes der l-Diversität innerhalb des Datensatzes führt entweder zu einem Erhalt oder zu einem Anstieg der Unterdrückungsraten.

Der potenzielle Einsatz der l-Diversität ist im Rahmen seiner Definition und in Bezug auf die vorliegende Datengrundlage lediglich auf die Felder zur Sterbeinformation, auf die Screening-Daten, auf die tumorbeschreibenden Felder sowie auf die kurativen Historien anwendbar. Da nur ein kleiner Teil der Studienpopulation Informationen zu den tumorbeschreibenden Feldern aufweist, ist davon auszugehen, dass die Anwendung einer l-Diversitätsschwelle von z.B. zwei kaum Auswirkungen auf die Unterdrückungsraten hat, da hierzu genau die gleiche Kombination von schützenswerten Informationen bei allen k Frauen einer Gruppe von Frauen mit gleichen Quasi-Identifikatoren vorliegen müsste.

Die zusätzliche Anwendung einer l-Diversitätsschwelle muss deshalb zumindest bei Nutzung der Daten in einer möglichen HS II durch das Konsortium selbst kritisch betrachtet werden, da der zu erwartende zusätzliche Schutz bei hohen Zusatzaufwand gering ist. Eine Implementierung der l-Diversitätslogik für eine mögliche zukünftige Nutzung durch externe Forschungsnehmer ist allerdings aufgrund zahlreicher bestehender Unsicherheiten bezüglich der Datennutzung anzuraten.

8.6 Entwicklung einer Fall-Kontroll-Studie

Im Rahmen der HS I wurde kontinuierlich evaluiert, inwiefern zielgerichtete Fall-Kontroll-Studien auf Basis der entstehenden Datensätze zum Ansatz der konvergierenden Evidenzen beitragen können. Hierbei konnte mit dem seit 2020 amtierenden ärztlicher Leiter des LKR NRW, Prof. Dr. Andreas Stang, ein ausgewiesener Experte für Fall-Kontroll-Studien in der Krebsepidemiologie einbezogen werden. Mit zunehmender Weiterentwicklung der Auswertungsmethodik des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes und der Berücksichtigung moderner Studiendesignansätze wie des Emulated Target Trial-Ansatzes zeigte sich dabei, dass Fall-Kontroll-Studien in Bezug auf die primäre Fragestellung des Vorhabens keinen relevanten Mehrwert gegenüber den geplanten Kohortenstudienansätzen

mit sich bringen. Dies ist im Wesentlichen auf die Limitationen der Datenbasis zurückzuführen, weswegen anders als bei prospektiv geplanten, von klinisch untersuchbaren Fällen ausgehenden Fall-Kontroll-Studien keine Zusatzinformationen zum Zeitpunkt der Diagnose erhebbar sind, sondern alle verfügbaren, passiv erhobenen Informationen auch gleichermaßen für das Kohortendesign verwendbar sind. Das Kohortendesign bietet dabei aufgrund der zeitlichen Auflösung einen effizienteren Ansatz zur Effektschätzung in Bezug auf die primäre Fragestellung des Effekts des deutschen MSP auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität. Fall-Kontroll-Studien mit einer anderen Zielsetzung können auf Basis der im bevölkerungsbasierten Ansatz bereitgestellten Daten sinnvoll sein und natürlich auch in der Folge durchgeführt werden.

8.7 Modellübergreifender Ansatz

In der HS I wurde eine Zusammenführung der in der kDZS und rDZS vorliegenden Daten in einer sogenannten mDZS eruiert, die für die Auswertungen im Modell der epidemiologischen Krebsregisterdaten von besonderer Bedeutung wäre.

Dieser Ansatz hat dabei das Ziel, die Vorteile des definierten Bevölkerungsbezuges und der höheren Auflösung brustkrebsspezifischer Informationen (z.B. Größe, Stadium, Unterschiede im Verlauf bei fortgeschrittenen Tumoren) des bevölkerungsbasierten Ansatzes mit dem Vorteil der hochdimensionalen Information zu möglichen verzerrenden Variablen des kassenbasierten Ansatzes zu kombinieren. Ohne die Implementierung einer mDZS sind auf Basis des bevölkerungsbasierten Datensatzes nur eingeschränkt Analysen zur Beantwortung der primären Fragestellung möglich. Sofern eine Implementierung der mDZS in der HS II erfolgen sollte, könnte auch dieser Ansatz zur Beantwortung der primären Fragestellung genutzt werden, da ein Studiendesign analog zum kassenbasierten Ansatz herangezogen werden könnte, das einen adäquaten Umgang mit HSB in diesem Modell ermöglichen würde. Außerdem werden auch Quervergleiche mit dem kassenbasierten Ansatz ermöglicht. Darüber hinaus bietet der mDZS-Datensatz die Möglichkeit zur wechselseitigen Schätzung der Validität

der in den jeweiligen Ansätzen notwendigen Annahmen. Zusätzlich dient dieser Ansatz auch zur Validierung der Ergebnisse der Einzelstudien im kassenbasierten und bevölkerungsbasierten Ansatz. Sollte der bevölkerungsbasierte Ansatz allerdings nicht bis zum Ende der HS II fortgeführt werden, soll auch eine Hochrechnung auf den Gesamtdatensatz NRW mittels geeigneter Methoden erfolgen. Im Folgenden wird zunächst das in der HS I entwickelte technische Konzept zur Umsetzung der mDZS dargestellt, bevor dann das dazugehörige Auswertungskonzept dargelegt wird.

8.7.1 Technisches Konzept zur Umsetzung einer modellübergreifenden Datenzusammenführenden Stelle

8.7.1.1 Konzeptionelle Arbeiten

Der UA LKR NRW hat in der HS I mit der Planung zur technischen Umsetzung einer mDZS begonnen. Um an der aktuell bestehenden Architektur keine weitreichenden Veränderungen durchführen zu müssen, wird eine Erweiterung des Datenbanksystems angestrebt.

Durch die Implementierung einer dritten Datenbank können die Daten der kDZS, rDZS und mDZS ausreichend getrennt werden. Die aktuell bestehende Applikation SecuNym-DCC-Web sowie der dazugehörige Client können dahingehend erweitert werden, dass eine separate Prozesssteuerung sowohl über die bereits bestehenden Komponenten als auch die neu hinzukommenden Prozesse ermöglicht wird.

Bedingt durch die projektspezifischen Rahmenbedingungen müssen dabei Lösungsstrategien für die folgenden Herausforderungen gefunden werden:

Verknüpfung der rDZS-Daten mit kDZS-Daten

Es muss definiert werden, wie Duplikate bei der Zusammenführung der beiden Datenbestände behandelt werden sollen. Zur Lösung dieser Herausforderung gibt es mehrere Ansätze, die der UA LKR NRW bereits mit dem GU diskutiert hat. Zu Beginn

der HS II soll eine abschließende Prüfung erfolgen, um dann eine finale Entscheidung treffen zu können.

Manuelle Nachbearbeitung

Wird zur Zusammenführung der beiden Datenbestände das bekannte Record Linkage-Verfahren verwendet, muss sich hieran eine Form der Nachbearbeitung anschließen, deren Umfang bislang nicht beziffert werden kann.

Der bisher vom UA LKR NRW geschätzte Aufwand beruht auf den Erfahrungen des LKR NRW. Das zum Aufbau der mDZS durchzuführende Record Linkage basiert wie in der rDZS auf Bevölkerungsdaten mit Frauen in einem definierten Altersbereich. Dennoch ist nicht gänzlich auszuschließen, dass es zu anderen Verteilungen in Bezug auf die Übereinstimmungsgewichte kommt, sobald die kDZS-Daten zum Datensatz der rDZS zugespielt werden. Bei Aufbau einer möglichen mDZS muss dies berücksichtigt und frühzeitig im Verlauf geprüft werden. Unter Umständen muss für die mDZS eine Anpassung der Grenzen erfolgen.

Duplikate innerhalb der Anonymisierung

Es besteht die Möglichkeit, dass Duplikate innerhalb des Datensatzes vorliegen. Das Record Linkage-Verfahren könnte in seltenen Fällen Duplikate innerhalb des Datensatzes nicht vollständig auflösen, sofern die resultierenden Übereinstimmungsgewichte zu niedrig für einen Match im Graubereich sind. Ein weiteres, jedoch nach Angaben der UA BIPS und UA SOCIUM geringes, Potenzial für Duplikate weist der kMDS in der kDZS auf. Die vorliegenden Meldungen werden, anders als die Daten innerhalb der rDZS, nicht durch ein Record Linkage untereinander verknüpft. Deshalb besteht eine Restwahrscheinlichkeit, dass Duplikate innerhalb des kMDS Datensatzes vorliegen (von Personen, die nacheinander bei unterschiedlichen beteiligten Krankenkassen versichert waren), deren Handling innerhalb der mDZS besprochen und protokolliert werden sollte.

Das Vorhandensein von Duplikaten stellt aber allgemein für die Anonymisierung kein Problem dar. Grundsätzlich ist die Wahrscheinlichkeit, selbst innerhalb der kDZS, zu gering, dass eine einzelne Person inklusive ihrer Duplikate eine eigene separate Gruppe bilden kann (das bedeutet, dass z.B. eine Person bei mindestens k=5 unterschiedlichen Krankenkassen versichert gewesen sein müsste, bedingt durch die Minimalanforderung an die kDZS, eine k-Anonymität von mindestens fünf verwenden zu müssen). Ferner kann die Wahrscheinlichkeit hierfür durch den Einsatz von höheren k-Werten verringert werden (hierbei gilt die Bedingung den maximalen Wert von k=neun nicht überschreiten zu dürfen).

Grundsätzlich wird die Einrichtung einer dritten Datenbank empfohlen, um eine technische Abgrenzung der einzelnen Datenbestände zu ermöglichen, stellt jedoch keine zwingende Notwendigkeit dar. Die Server-Anwendung wird an mehreren Stellen angepasst und erweitert, um die gewünschte Funktionalität auf den Daten zu ermöglichen. Die hier zu nennenden Dienste stellen alle bereits etablierten Prozesse aus der rDZS dar. Beim Aufbau der mDZS müssen die folgenden Prozesse umgeschrieben werden, um die neuen Datenstrukturen verarbeiten zu können:

- Record Linkage
- Manuelle Nachbearbeitung
- Best-Of
- Anonymisierung

8.7.1.2 Verknüpfung der Daten innerhalb der mDZS

Gemäß den vorherigen Erläuterungen besteht die Möglichkeit einer Verknüpfung der Daten der kDZS mit den Informationen der rDZS. Als mögliches Verfahren dafür wird vom UA LKR NRW das Record Linkage-Verfahren empfohlen. Innerhalb der HS II muss dafür jedoch eine einheitliche Lösungsstrategie für die oben aufgeführten Probleme definiert werden.

Die nachfolgende Prozessdarstellung unter Abbildung 21 soll eine detailliertere Verdeutlichung der Verknüpfung der Daten in der rDZS mit den kDZS-Daten darstellen. Der darunter folgende Abschnitt ist als derzeit mögliche Umsetzungsstrategie anzusehen.

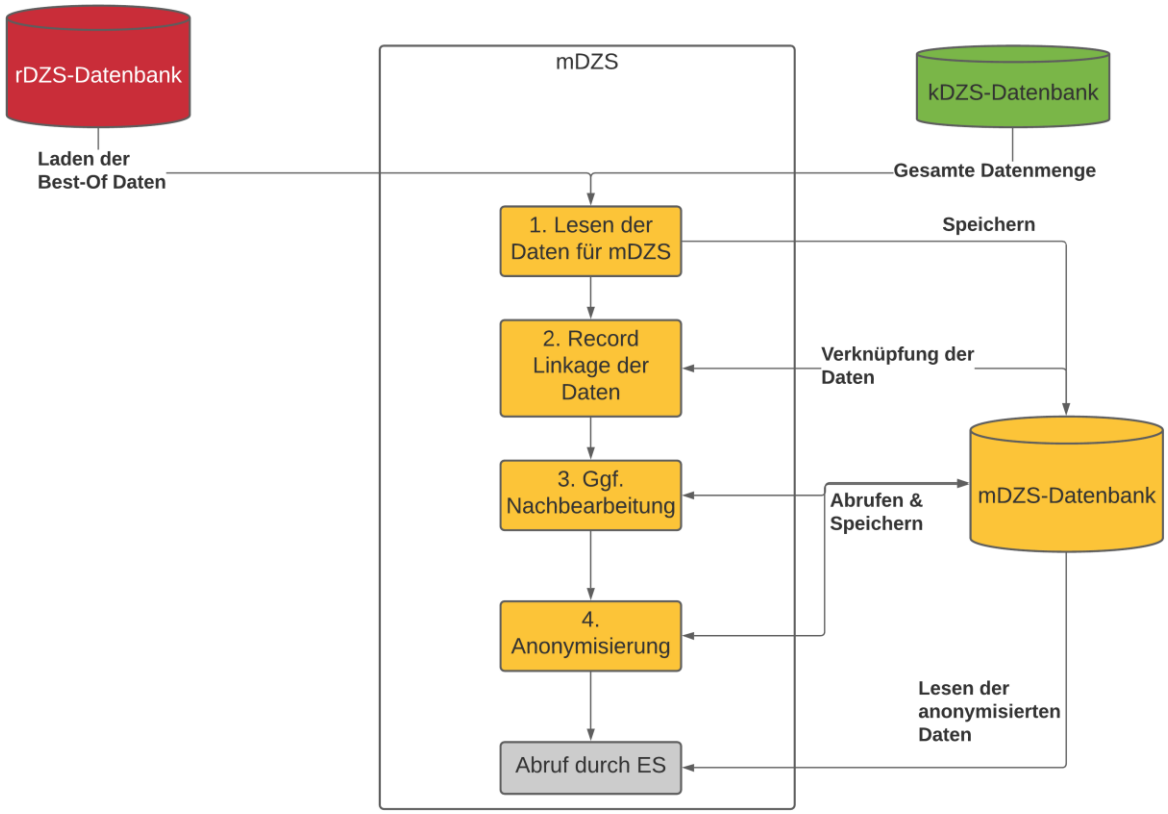


Abbildung 21: Vereinfachte Prozessdarstellung der mDZS (eigene Darstellung)

Zur besseren Übersicht wurden in der obigen Abbildung 21 nur die notwendigen Prozesse der mDZS dargestellt, die parallel zu denen der rDZS und kDZS verlaufen und die in fünf Abschnitte unterteilt sind.

Die Bildung der mDZS beginnt mit dem Lesen der Daten aus der rDZS- und der kDZS-Datenbank:

Die Daten aus der kDZS-Datenbank müssen vollständig in die mDZS-Datenbank übertragen werden, da keine Verknüpfung der Daten mit Hilfe eines Record Linkage und auch kein Best-

Of untereinander erfolgt. Beim Speichern der Daten werden außerdem die notwendigen Record Linkage-Attribute erstellt, sodass ein Record Linkage den rDZS-Daten auf Basis von MZN überhaupt möglich wird.

Aus der rDZS-Datenbank werden die Best-Of Daten der Personen verwendet. Da bei der Best-Of-Bildung keine Record-Linkage-Attribute mitgeführt werden, werden diese beim Abruf zusätzlich angereichert.
Für die bevölkerungsbasierte Seite empfiehlt der UA LKR NRW die Verwendung des Best-Of Datensatzes, da alle medizinischen Attribute zu einer einzelnen Frau zusammengeführt vorliegen. Der daraus resultierende Transferdatensatz ist um einiges kleiner, sofern nicht jede einzelne Meldung zu einer Frau an die mDZS-Datenbank übermittelt wird.

Der zweite Abschnitt innerhalb der obigen Abbildung 21 stellt die Verknüpfung der beiden Datenbestände dar. Hierbei dient der rDZS-Datensatz als Bestandsgrundlage während der kDZS-Datensatz die zu verknüpfende Menge sein könnte.

Der dritte Abschnitt (Abbildung 21) zeigt den Aufwand für die manuelle Nachbearbeitung der Daten. Auch hier muss darauf geachtet werden, dass Duplikate erlaubt sind, wenn sie zwei unterschiedliche Personen beschreiben müssen. Unter Umständen kann diese strikte Trennung automatisch laufen; dennoch wird auf Basis der Erfahrungen bisheriger Record Linkage-Verfahren ein Bedarf an manueller Nachbearbeitung in der Größenordnung von fünf Prozent angenommen. Da die Schnittmenge der beiden Datenbestände als groß angesehen werden kann, da alleine im registerbasierten Datenbestand eine Datengrundlage von ungefähr fünf bis acht Millionen Frauen erwartet wird, muss hier mit einer ungefähren Menge von 400.000 Fällen innerhalb der manuellen Nachbearbeitung gerechnet werden. Ein*e erfahrene*r Dokumentar*in, der/die durchschnittlich pro Tag 1.000 Fälle bearbeiten kann, würde zur Bewältigung der Gesamtmenge bei 260 Arbeitstagen somit ungefähr 1,5 Jahre benötigen. Dies bestätigt die Notwendigkeit eines automatisierten Prozesses, da diese Arbeiten nicht im zeitlichen Rahmen einer potenziellen HS II durchgeführt werden können.

Der nächste Prozess stellt die Best-Of-Bildung dar (Abbildung 21). Dieser Prozess ist notwendig um untern anderem potenzielle doppelte Felder, z. B. die Todesursache aus kDZS- und rDZS-Datenbank, konsistent innerhalb des Auswertungsdatensatzes bereitstellen zu können. Ein mögliches Problem stellen hierbei die unterschiedlichen Datenformate für die rDZS und kDZS dar. Auf Seite der rDZS liegt ein ICD-Code vor, während auf Seite der kDZS lediglich eine zahlenbasierte Ausprägung vorliegt. Im Rahmen der Entwicklung muss hierzu womöglich eine Anpassung erfolgen, sodass für die nachstehenden Prozesse eine gleichbleibende Vorgehensweise existiert. Darüber hinaus können auch innerhalb der mDZS mehrere Meldungen zu einer Person zusammenkommen. Sollten keine Partner gefunden werden können, müssen diese womöglich ebenfalls in einen anonymen Auswertungsdatensatz berücksichtigt werden.

Die Prozesse der letzten beiden Abschnitte erfolgen in Anlehnung an die rDZS und kDZS in leicht modifizierter Form (Abbildung 21). Dies umfasst die vollständige Anonymisierung unter Berücksichtigung der vorliegenden medizinischen Attribute sowie den Abruf durch die ES als Folgeprozess.

Die dargestellten Abschnitte verdeutlichen den Prozessverlauf in vereinfachter Form. Im Rahmen dieses Berichts wird darauf hingewiesen, dass der dargestellte Prozessverlauf keiner finalen Umsetzung entsprechen muss. Der UA LKR NRW bewertet den resultierenden Aufwand zur vollumfänglichen Umsetzung der mDZS mit einer Dauer von ungefähr zwei Jahren.

8.7.2 Auswertungskonzept auf Basis des modellübergreifenden Ansatzes

Im bevölkerungsbasierten Ansatz kann durch Kombination der unterschiedlichen Datenquellen ein Bevölkerungsbezug hergestellt werden, so dass mit einer hohen externen Validität der in diesem Ansatz durchgeführten Analysen gerechnet werden kann. Allerdings liegen in diesem Ansatz außer dem Alter der entsprechenden Person keine individuellen Informationen zu potenziell verzerrenden Faktoren vor, welche eine Korrektur der

Strukturungleichheit zwischen TN und N-TN ermöglichen würden. Die in Kapitel 8.4 dargelegten, auf sogenannten Korrekturfaktoren aufbauenden Analysekonzepte für den bevölkerungsbasierten Ansatz nutzen aggregierte Proxyinformationen, um auf indirektem Weg eine Korrektur der durch die Strukturungleichheit entstehenden Verzerrungen zu ermöglichen. Wie dort näher beschrieben, basiert das daraus abgeleitete Analysekonzept allerdings auf zahlreichen Annahmen, die die kausale Interpretierbarkeit der entstehenden Effektschätzer einschränken. Im Gegensatz zu den Datenquellen des bevölkerungsbasierten Ansatzes beinhalten die im kassenbasierten Ansatz genutzten Abrechnungsdaten umfangreiche individuelle Informationen zu TN und N-TN, die zur Korrektur der bestehenden Strukturungleichheit herangezogen werden können, während keinerlei klinischen Informationen zum Tumor verfügbar sind.

Im hier vorgestellten kombinierten Auswertungskonzept würden auf technischer Basis in einer mDZS unter Wahrung des entwickelten Datenschutzkonzepts die in einem sogenannten PS zusammengefassten Informationen zu verzerrenden Faktoren aus den Abrechnungsdaten mittels Record Linkage mit den Daten aus dem bevölkerungsbasierten Ansatz zusammengeführt werden (Tabelle 28), um auch im bevölkerungsbasierten Ansatz eine direkte Korrektur für verzerrende Faktoren zu ermöglichen. Hierzu müssen die hochdimensionalen longitudinalen Informationen des kassenbasierten Ansatzes allerdings so prozessiert werden, dass sie in ihrer reduzierten Form als PS das gewählte Studiendesign adäquat unterstützen können. Die grundlegende Logik dieser Reduktion wurde im Rahmen der HS I entwickelt und folgt der Logik der PS-Entwicklung im kassenbasierten Ansatz. Da die Auflösung allerdings von Quartalsebene auf Jahresebene vergröbert werden muss, ist eine separate Berechnung der PS für diesen modellübergreifenden Ansatz notwendig. Die finale Definition des Zeitpunktes im Jahr, auf den sich die genutzten Informationen beziehen, kann allerdings erst im Laufe der HS II festgelegt werden, nachdem die höher aufgelösten PS berechnet worden sind.

Tabelle 28: Vorgeschlagener Merkmalsdatensatz der in einer möglichen mDZS vorhandenen Informationen

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
Komm_ID	Identifikator zum Linkage mit den IDAT, fortlaufende Nummer	Numerisch	KK
BIRTH_YEAR	Geburtsjahr, vierstellig	JJJJ	KK
KS	Kreisschlüssel (5-stellig) des letzten bekannten Wohnortes	alphanumerisch	KK
ENTRY_DAT	Jahr und Monat der frühestmöglichen MSP-Teilnahme mit erfüllten Einschlusskriterien (anspruchsberechtigtes Alter, keine Brustkrebsprävalenz in 2 Jahren durchgehend versicherter Vorlaufzeit (Lücken von bis zu 28 Tagen in Versicherungsperioden werden toleriert))	JJJJMM	KK
EXIT_DAT	Jahr und Monat des Endes der durchgehenden Versicherungsperiode ab ENTRY_DAT (Lücken von bis zu 28 Tagen in Versicherungsperioden werden toleriert, für Follow-Up-Zwecke auch über das anspruchsberechtigte Alter hinaus)	JJJJMM	KK
CAUSE_EXIT	Grund für Ende der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT) 1 = Tod nach Information der Krankenkasse 0 = anderer Grund (z.B. Zensierung, Austritt aus der Versicherung, Versicherungslücke >28 Tage)	Numerisch	KK
DEATH_EKR	(bei Verstorbenen) amtliche Todesursache (vergröbert; individuell zugeordnet über Linkage mit Mortalitätsstatistik)	Numerisch	KK

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
	1 = Todesursache C50 (ICD-10-GM Diagnose) 2 = Todesursache C97 (ICD-10-GM Diagnose) 0 = andere Todesursache “99“ = nicht verstorben nach CAUSE_EXIT oder kein Linkage		
DEATH_GAGNON	(bei Verstorbenen) Todesursache Brustkrebs (modifizierter Algorithmus nach Gagnon et al.) 1 = verstorben an Brustkrebs 0 = andere Todesursache “99“ = nicht verstorben nach CAUSE_EXIT	numerischAnlag	KK
SCREEN_FIRST	Zeitpunkt (Jahr und Quartal) der ersten erfolgten Screening-Mammographie (mit der Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahme) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)	KK
SCREEN_LAST	Zeitpunkt (Jahr und Quartal) der letzten erfolgten Screening-Mammographie (mit der Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahme) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)	KK
SCREEN_ALL	Anzahl der erfolgten Screening-Mammographien (mit Gebührenziffer 01750 abgerechneten Maßnahmen; die Gebührenziffer wird pro Person pro Quartal nur einmal berücksichtigt) in der durchgehenden Versicherungs-periode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	numerisch (leer wenn nicht stattgefunden)	KK
DIAG_C50	Zeitpunkt (Jahr und Quartal) der ersten dokumentierten ambulanten (Diagnosesicherheit = gesichert) oder stationären (Hauptentlassungs-	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)	KK

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
	/Nebendiagnosen) C50x ICD-10_GM Diagnose (= invasives Mammakarzinom) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)		
DIAG_D05	Zeitpunkt (Jahr und Quartal) der ersten dokumentierten ambulanten (Diagnosesicherheit = gesichert) oder stationären (Hauptentlassungs-/Nebendiagnosen) D05x Diagnose (= in-situ Karzinom der Mamma) in der durchgehenden Versicherungsperiode (ENTRY_DAT bis EXIT_DAT)	JJJJQ (leer wenn nicht stattgefunden)	KK
PS	Propensity Score wird zu einem späteren Zeitpunkt definiert und erst mit späteren Datenlieferungen übermittelt	Numerisch	KK
linkID	Identifikator zum Zusammenführen der IDAT und EDAT	alphanumerisch	EKR Todesfall MASC
birthYearMonth / dateOfBirth	Jahr und Monat des Geburtsdatums	JJJJ-MM	EKR Todesfall MASC KVWL/KVNO
zip	Postleitzahl 5-stellig	alphanumerisch	EKR Todesfall MASC KVWL/KVNO
residence	Wohnort	alphanumerisch	EKR Todesfall MASC KVWL/KVNO
cid	Gemeindekennziffer 8-stellig	alphanumerisch	EKR Todesfall MASC
dateOfDiagnosis	Datum der Diagnose	JJJJ-MM-DD	EKR

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
diagnosis	Tumorklassifikation nach ICD-10 Code. Ein Buchstabe (“C” oder “D”) gefolgt von 2 Ziffern (C50 = Invasives Mammakarzinom; D05 = Carcinoma in situ der Brust).	alphanumerisch	EKR
Tnm	TNM Tumorklassifikation mit Angabe des y-Symbols. Y-Symbol (neo-adjuvant): vorhanden oder fehlt T-,N- und M-Prefix: c, p, fehlt (klinisch (c) oder histopathologisch (p) bestätigt) T-Stadium: T0, T1, T1a, T1b, T1c, T1mic, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, T4d, Tis, TX N-Stadium: N0, N1, N1mi, N1a, N1b, N1c, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, N3c, NX. sn-Symbol (= Sentinellymphknotenstatus): vorhanden oder fehlt M-Stadium: M0, M1 oder fehlt ICD-Version: Ed6 oder Ed7	alphanumerisch .	EKR
grading	Differenzierungsgrad des Krebsgewebes (Grading). Stufe 1 (gut differenziert), 2 (mäßig differenziert), 3 (gering differenziert) bzw. (DCIS) L (Low), I (Intermediate), H (High) , X (nicht angegeben).	alphanumerisch	EKR
tumorMorph	Tumormorphologie nach ICD-0-3 Code. Startet mit Ziffer „8“ oder „9“, es folgen drei Ziffern, dann ein „/“ gefolgt von einer Ziffer (0, 1, 2, 3).	alphanumerisch	EKR
tumorLocalization	Lokalisation des Tumors nach ICD-O-3. Side: links, rechts oder beidseits quadrant: C50. gefolgt von einer Ziffer (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 oder 9); D05. gefolgt von Ziffer (0, 1, 7, oder 9)	zusammengesetzt	EKR

Variable	Spezifikation	Format	Meldungstyp
rezeptorStatus	Rezeptor-Status. Ostrogen und progesteron: negativ, positiv oder fehlend her2neu: negativ, positiv oder grenzwertig; fehlend ki67: (0-100)	zusammengesetzt	EKR
deathDate	Todesdatum	JJJJ-MM-DD	Todesfall
deathCause	Todesursache als ICD-10 Code	Siehe Definition für „diagnosis“	Todesfall
screeningHistory	Liste der Teilnahmen an Screenings. Mehrfache Einträge möglich: screeningDate: JJJJ-MM-DD screeningResult: K (= Kein Krebs), B (= Brustkrebs) oder O (= offen)	zusammengesetzt	MASC
reportData	kurative Mammographien	JJJJ-MM-DD (mehrfache Einträge möglich)	KVWL/KVNO

Die Studienpopulation des modellübergreifenden Ansatzes wird definiert durch den Teil der Studienpopulation des bevölkerungsbasierten Ansatzes, der auch im kassenbasierten Ansatz eingeschlossen werden konnte (Abbildung 22). Die Studienpopulation des bevölkerungsbasierten Ansatzes umfasst hierbei alle in den Jahren 2009 bis 2018 zumindest einmal anspruchsberechtigten Frauen in NRW, die im genannten Zeitraum ebenfalls zumindest einmal einen Kontakt mit dem Gesundheitssystem aufweisen und entsprechend in den Daten der kassenärztlichen Vereinigungen erfasst worden sind. Durch Verknüpfung mit dem kassenbasierten Ansatz schrumpft die verfügbare Studienpopulation auf die Frauen zusammen, die zusätzlich die Bedingung erfüllen, dass sie zumindest einmalig im Studienzeitraum bei einer der im kassenbasierten Ansatz berücksichtigten GKVen versichert waren. Entsprechend der in Kapitel 1.2 vorgestellten Abdeckung der gesetzlich Versicherten in NRW durch die einbezogenen Krankenkassen ist davon auszugehen, dass dadurch ca. zwei Drittel der Studienpopulation des bevölkerungsbasierten Ansatzes nicht für die gemeinsame

Auswertung beider Ansätze zur Verfügung stehen. Es wird im Rahmen der Auswertungen aus der mDZS mit besonderer Sorgfalt evaluiert werden, inwiefern sich die im kombinierten Datensatz vorhandenen Frauen von den Frauen, die im bevölkerungsbasierten Datensatz aber nicht im kassenbasierten Datensatz eingeschlossen werden können, in Bezug auf Screeningteilnahme, stadienspezifische Brustkrebsinzidenz und Brustkrebsmortalität unterscheiden. Dies ermöglicht auch eine Abschätzung der Generalisierbarkeit der im kassenbasierten Ansatz durchgeführten Analysen, welche aufgrund des fehlenden Bevölkerungsbezugs möglicherweise eingeschränkt sein könnte.

Als primäre Auswertungsstrategie im modellübergreifenden Datensatz ist trotz reduzierter zeitlicher Auflösung geplant, eine Auswertung im Emulated Target Trial-Design entsprechend der Methodik des kassenbasierten Ansatzes durchzuführen. Hierzu werden, genau wie im kassenbasierten Ansatz jedes Quartal neue Trials angestoßen, wobei zu jedem Startzeitpunkt entsprechend Ein- und Ausschlusskriterien neu überprüft werden. In diesem Ansatz ist anders als in einem konventionellen Kohortenstudienansatz keine Simulation des Einladungsdatums der N-TN notwendig (s. u.), da nur die tatsächliche Screeninghistorie evaluiert wird. Die entsprechenden Schätzer geben damit einen sogenannten Per Protocol-Effekt wieder. Anders als im kassenbasierten Ansatz können hierbei nur die Protokolle „keine Teilnahme am Screening“ und „Teilnahme an zumindest einem Screening“ differenziert werden. Zur Kontrolle für mögliche verzerrende Faktoren steht anders als im kassenbasierten Ansatz pro Jahr entsprechend den Ausführungen im kassenbasierten Ansatz, maximal nur ein PS zur Verfügung, wodurch eine Einschränkung der Qualität der Kontrolle des HSB erwartet werden muss. Nichtsdestotrotz stellt der modellübergreifende Ansatz den datentechnisch elaboriertesten dar, den es bisher überhaupt in der Literatur zu dieser Fragestellung gegeben hat. Eine umfassendere Bearbeitung der Fragestellung mit Beobachtungsdaten ist aktuell nicht vorstellbar.

Parallel zur primären Auswertungsstrategie wird im modellübergreifenden Datensatz ebenfalls eine konventionelle Kohortenstudienauswertung nach „never/ever screened“-Logik

umgesetzt. Dies bedeutet, dass eine Frau als gescreent gilt, sobald sie zumindest einmal an einer Screeninguntersuchung teilgenommen hat. Ab dann trägt sie Personenzeit zum Interventionsarm bei, während die Personenzeit von der Einladung bis zur Screeningteilnahme dem Nicht-Interventionsarm zugeschrieben wird. Da im deutschen MSP Einladungsdaten nicht gespeichert werden und damit auch nicht für diese Auswertung zur Verfügung stehen, wird der als Beginn der individuellen Nachverfolgungszeit definierte Zeitpunkt der Einladung für TN und N-TN anhand der Einladungskriterien, des Geburtsdatums und des empirisch messbaren Abstands zum Beginn der Anspruchsberechtigung simuliert. Hierzu wird auf Simulationsskripte zur Ableitung des Einladungsdatums in den Korrekturfaktoranalysen in MACH II und HS I zurückgegriffen. Um stabile Effektschätzer basierend auf den simulierten Einladungsdaten gewinnen zu können, sollten zumindest 100 unabhängige Simulationsläufe durchgeführt werden.

Primärer Endpunkt ist in beiden Ansätzen die inzidenzbasierte Brustkrebs-assoziierte Mortalität (definiert über die im bevölkerungsbasierten Ansatz zur Verfügung stehenden offiziellen TU). Für den Vergleich des Endpunkts zwischen Interventions- und Nicht-Interventionsarm werden parametrische Überlebenszeitmodelle eingesetzt, die sich an den für den kassenbasierten Arm beschriebenen kumulativen Inzidenzkurven orientieren und die von Hanley und Liu beschriebene Methodik berücksichtigen. Die aus dem kassenbasierten Arm zur Verfügung stehenden PS werden dabei unter jährlichem Update zur Korrektur für bestehende Verzerrungen herangezogen. Dabei findet analog zum kassenbasierten Ansatz eine Gewichtung anhand der PS statt (sogenannter inverse probability of treatment weighting-Ansatz). Ergebnisse der Sekundäranalyse werden zunächst fortlaufend für aktuelles Alter und Kalenderzeit adjustiert. In Sensitivitätsanalysen wird zudem für diese Faktoren stratifiziert.

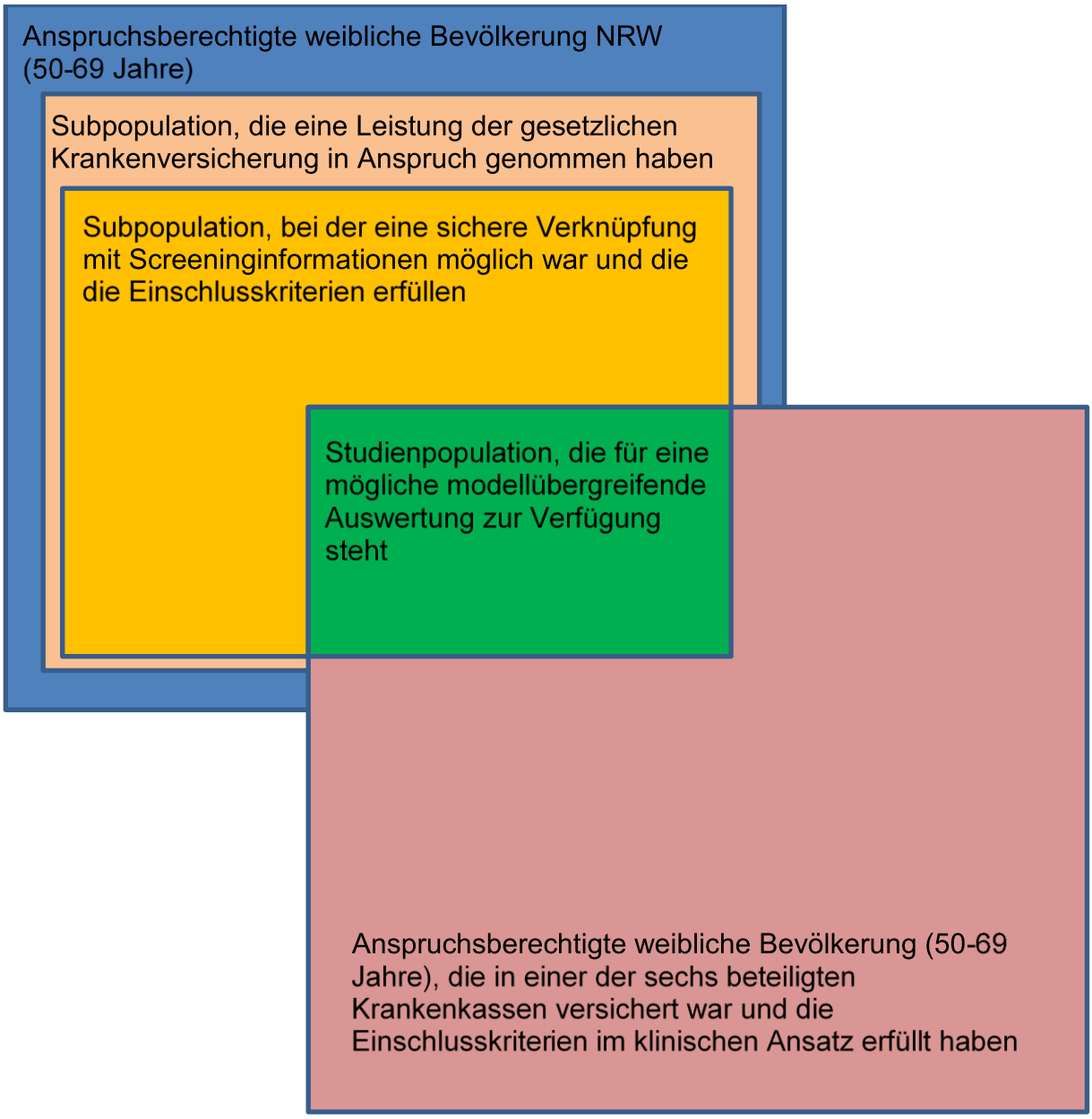


Abbildung 22: Schematische Darstellung der Zusammensetzung der im modellübergreifenden Ansatz verfügbaren Studienpopulation

8.8 Ergebnisse der Begleitenden Studien

8.8.1 Inzidenzraten für fortgeschrittene Tumorstadien

Im Rahmen einer begleitenden Studie hat der UA LKR NRW gemeinsam mit dem GU die Inzidenzraten für fortgeschrittene Tumorstadien ermittelt. Die Datenbasis stellten die pseudonymisierten Daten des LKR NRW zu Brustkrebserkrankungen und zum Vitalstatus aller Anspruchsberechtigten aus NRW dar. Über das in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA beschriebene Abgleichverfahren zur Ermittlung von Intervallkarzinomen wurden dieser Datensatz mit den Daten aller Screening- Einheiten in NRW zu Teilnahme und Screeninghistorie verknüpft. Neben der Analysestrategie werden im Folgenden auch die zentralen Ergebnisse und Herausforderungen dargestellt.

Entwicklung der Analysestrategie

Die Reduktion in der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien ist ein von den Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des MSP vorgeschlagener Surrogat-Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit des MSP. Um zu prüfen, ob die Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien bei regulären TN des MSP im Vergleich zur Inzidenz vor Einführung des MSP abgenommen hat, wurde die relative Risikoreduktion gemäß den Europäischen Leitlinien berechnet: Hierbei wird die Inzidenz fortgeschrittener Stadien mit der Hintergrundinzidenz vor Einführung des MSP verglichen (Perry et al., 2006).

Eine Veränderung der Inzidenz fortgeschrittener Stadien bei MSP-TN in NRW konnte für zwei 24-Monats-Zeiträume, beginnend nach dem Prävalenzscreening[31], berechnet werden: Aus den Intervallkarzinomen nach der Erstuntersuchung sowie aus den in der ersten Folgeuntersuchung im Screening entdeckten Fällen wurde die Inzidenz fortgeschrittener Stadien für den ersten 24-Monatszeitraum ermittelt. Des Weiteren erfolgte die Ermittlung der Inzidenz für den zweiten 24-Monatszeitraum (Intervallkarzinome nach der ersten Folgeuntersuchung und im Screening entdeckte Karzinome in der zweiten

[31] Erstuntersuchung

Folgeuntersuchung). Frauen mit einem offenen Screening-Ergebnis wurden aus der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 23).

Eingeschlossen wurden anspruchsberechtigte Frauen im Alter von 50-69 Jahren, die eine Erstuntersuchung zwischen Oktober 2005 und Dezember 2009 hatten. Daraus resultiert, dass die erste Folgeuntersuchung jeweils in den Jahren 2007 bis 2011 und die zweite Folgeuntersuchung in den Jahren 2011 bis 2013 stattfanden.

Die Inzidenz für den im Screening entdeckten Brustkrebs berechnet sich aus der Anzahl im Screening entdeckter in-situ und invasiver (ICD-10 C50 und D05) Brustkrebsfälle über alle gescreenten Frauen, bezogen auf 100.000 Frauen. Die Intervallkarzinom-Inzidenz berechnet sich dagegen aus der Anzahl an Intervallkarzinomen (in-situ und invasiv) über alle Frauen mit einem negativen Screening-Ergebnis bezogen auf 100.000 Frauen.

Die relative Risikoreduktion für fortgeschrittene Tumore, bezogen auf die Hintergrundinzidenz vor Einführung des MSP (2000-2004), wurde basierend auf der UICC-Klassifikation (UICC I vs. UICC II+), berechnet. Dabei wurden Tumore mit einem Stadium von T1N+ (mit Ausnahme von T1N1mic) dem Stadium UICC I und alle Tumore mit Stadium T2 oder höher dem Stadium UICC II+ (fortgeschritten) zugeordnet. Bei den insgesamt 13.398 im Screening entdeckten Brustkrebsen fehlten in 4,2 % die Angaben zur Tumorgröße und in 13,0 % die Angaben zum Nodalstatus. Von den 3.941 Intervallkarzinomen fehlte die Tumorgröße in 16,1 % und Angabe zum Nodalstatus in 19,3 %. Ebenso fehlten Informationen zum T-Stadium bei 10,3 % und zum Nodalstatus bei 16,3 % der 4.338 Brustkrebsfälle der Hintergrundinzidenz. Die fehlenden Informationen zum T-Stadium und N-Stadium wurden durch multiple Imputation (Multiple Imputation by Chained Equations) ersetzt. Dabei wurden als Prädiktorvariablen das Alter bei Diagnosestellung, das Jahr der Diagnose, die Tumormorphologie (lobär/nicht-lobulär), das Grading und die vorhandenen Angaben zu T- und N-Stadium genutzt. Fälle wurden dem Stadium UICC II + zugeordnet, wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur die Tumorgröße nach neoadjuvanter Therapie vorhanden war (Abbildung 23).

Die Inzidenzen wurden auf die Verteilung der 5-Jahres-Altersgruppen in der Studienkohorte bei Erstuntersuchung standardisiert. Um die Altersgruppen zu klassifizieren, wurde das Alter bei Screening-Untersuchung für Intervallkarzinome und im Screening entdeckte Fälle sowie das Alter bei der Diagnose für die Hintergrundinzidenz verwendet.

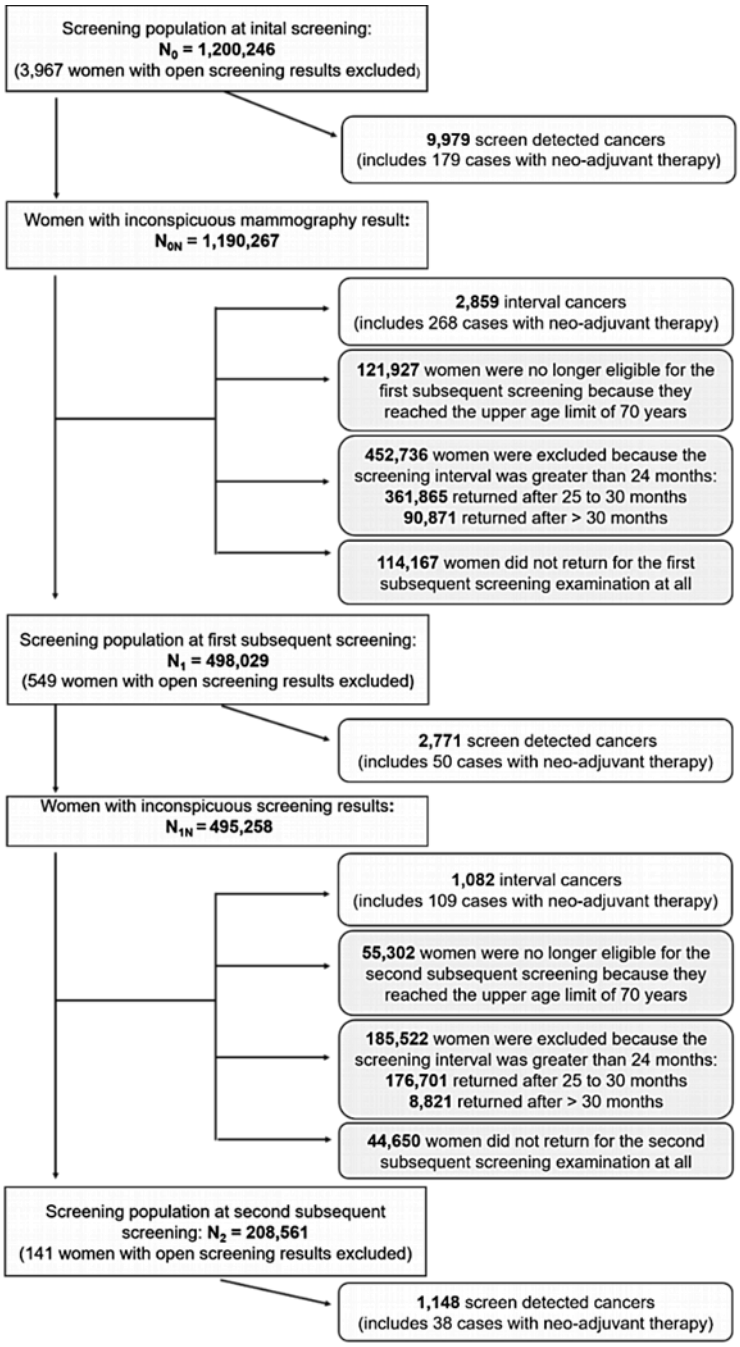


Abbildung 23: Studienpopulation in Abhängigkeit von der Screening-Untersuchung.

Insgesamt haben 1.200.246 anspruchsberechtigte Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahre zwischen 2005 und 2009 an einer Erstuntersuchung (initiales Screening) teilgenommen. Frauen mit einem unauffälligem Screeningergebnis (N_{0N} = 1.190.267) bildeten die Grundgesamtheit für die Berechnung der Intervallkarzinominzidenz. Frauen, bei denen im folgenden Intervall kein Brustkrebs festgestellt wurde und die in der ersten Folgerunde noch anspruchsberechtigt waren (nicht älter als 69 Jahre) und innerhalb des regulären Intervalls von 24-Monaten zur ersten Folgeuntersuchung erschienen, bildeten die Grundgesamtheit für die Berechnung der im Screening entdeckten Brustkrebsinzidenz der ersten Folgeuntersuchung (N_1 = 498.033). Das gleiche Auswahlverfahren wurde für die Subkohorte der zweiten Folgeuntersuchung angewandt (N_{1N} = 495.258 und N_2 = 208.565).

(Quelle: Khil et al., 2020, S. 4)

Ergebnisse

Bei 9.979 der 1.200.246 Frauen, die eine Erstuntersuchung zwischen 2005 und 2009 hatten, wurde Brustkrebs im Screening detektiert. Von den 1.190.297 Frauen mit einem unauffälligen Screening-Ergebnis trat bei 2.859 Frauen ein Intervallkarzinom in den 24 Monaten nach der Erstuntersuchung auf, von denen 1.708 (60 %) im Stadium UICC II+ waren. Von den 498.029 Frauen, die zur ersten Folgeuntersuchung kamen, hatten 2.771 Frauen einen im Screening entdeckten Brustkrebs, von denen 762 (28 %) im Stadium UICC II+ waren. Im darauffolgenden 24-Monatszeitraum hatten 1.082 Frauen ein Intervallkarzinom, davon waren 643 (59 %) im UICC II+ Stadium. Bei 1.148 von 208.561 Frauen der zweiten Folgeuntersuchung wurde Brustkrebs im Screening entdeckt, mit 323 (28 %) Brustkrebsfällen im Stadium UICC II+ (Abbildung 23 und Tabelle 31).

Die altersstandardisierte Inzidenz von im Screening entdeckten Brustkrebs betrug 831,4 pro 100.000 Frauen bei Erstuntersuchung, 537,7 pro 100.000 Frauen in der ersten Folgeuntersuchung und 518,4 pro 100.000 Frauen in der zweiten Folgeuntersuchung (Tabelle 29), während die Intervallkarzinom-Inzidenz nach der Erstuntersuchung 240,2 und nach der ersten Folgeuntersuchung 215,3 pro 100.000 Frauen betrug (Tabelle 30).

Tabelle 29: Brustkrebsinzidenz, Anzahl und Tumorstadium von im Screening entdecktem Brustkrebs bei regelmäßigen TN der ersten drei Screeninguntersuchungen des MSP in NRW, 2005-2013, nach Imputation fehlender Angaben zu Tumorgröße und Nodalstatus.

	Erstunter-suchung N = 1.200.246	**Erste Folgeuntersuchung[1] N = 498.029**	**Zweite Folgeuntersuchung[1] N = 208.561**
Brustkrebsinzidenz pro 100.000 gescreenter Frauen	831,4	537,7	518,4
Davon invasiver Brustkrebs	8.213	2.233	941
Davon In-situ Karzinome	1.766	538	207
Anteil invasiver Brustkrebs an allen screeningdetektierten Tumoren (%)	82,3	80,6	81,9
Anzahl Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (UICC II+)	3.205	762	323
Anteil Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium an allen screeningdetektierten Tumoren (%)	32,1	27,5	28.1

[1] altersstandardisiert anhand der Altersgruppenverteilung bei Erstuntersuchung

Tabelle 30: Anzahl und Intervallkarzinom-Inzidenzen (In-situ plus invasiver Brustkrebs) nach Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchung des MSP in NRW, 2005-2013

	Anzahl an Frauen mit negativem Screeningergebnis	**Anzahl an Intervallkarzinomen**	**Intervallkarzinom-Inzidenz pro 100.000 Frauen[1] [95% KI]**
Nach Erstuntersuchung	1.190.267	2.859	240,2 [231,4; 249,0]
Nach erster Folgeuntersuchung	495.258	1.082	215,3 [202,3; 228,3]

[1] altersstandardisiert anhand der Altersgruppenverteilung bei Erstuntersuchung, 95 % KI: 95 % Konfidenzintervall

Die altersstandardisierte Inzidenz von Brustkrebs im Stadium UICC II+ betrug 291,6 pro 100.000 Frauen für den ersten 24-Monats-Zeitraum und 275,0 je 100.000 Frauen für die 24 Monate nach dem ersten Folgescreening. Verglichen mit der 2-Jahres-Inzidenz von 349,4 pro 100.000 vor Beginn der MSP bedeutete dies einen relativen Rückgang der in der Inzidenz fortgeschrittener Stadien unter den regulären MSP-TN um 16,5 % bzw. 21,3 % (Tabelle 31).

Tabelle 31: Anzahl und Inzidenz von Brustkrebs im fortgeschrittenem Stadium (UICC II+) im Zeitraum nach der Erstuntersuchung und nach der ersten Folgeuntersuchung, verglichen mit der Hintergrundinzidenz. Regelmäßige TN des MSP in NRW, 2005-2013

	UICC II+ Intervallkarzinome		**UICC II+ im Screening entdeckter Brustkrebs**		**Gesamtinzidenz von UICC II+ Brustkrebs**	**Hintergrundinzidenz von UICC II+ Brustkrebs**	**Relative Reduktion**
	N	**24-months Rate /100,000[1] [95% CI]**	**N**	**24-months Rate /100,000[1] [95% CI]**	**24-months Rate /100,000[1] [95% CI]**	**24-months Rate /100,000[1] [95% CI]**	**(%)**
Zeitraum nach Erstuntersuchung	1.708	143,5 [136,7; 150.3]	762	148,1 [137,5; 158,8]	291,6 [279,0; 304,2]	349,4 [319,4; 379,6]	16,5 [9,8; 22,8]
Zeitraum nach erster Folgeuntersuchung	643	127,7 [117,7 ; 137,7]	323	147,3 [129,7; 165,0]	275,0 [254,7; 295,3]	349,4 [319,4; 379,6]	21,3 [13,5; 28,4]

[1] altersstandardisiert anhand der Altersgruppenverteilung bei Erstuntersuchung, 95 % KI: 95 % Konfidenzintervall

Herausforderungen

Die hier angewandte Methodik zur Messung der relativen Risikoreduktion in der Inzidenz der fortgeschrittenen Tumorstadien bei regulären MSP-TN hat einige Limitationen. Durch die Begrenzung der regulären Teilnahme auf 24 Monate wird ein erheblicher Anteil an untersuchten Frauen nicht in die Analyse einbezogen (Abbildung 23) und Intervallkarzinome, die nach dem 24. Monat auftreten, werden nicht berücksichtigt. Im MSP werden aus organisatorischen Gründen anspruchsberechtigte Frauen innerhalb von 22 bis 26 Monaten zu einer Folgeuntersuchung eingeladen und es kann zusätzlich zu Terminverschiebungen kommen. Die KoopG definiert eine reguläre Screening-Teilnahme deshalb unter Berücksichtigung eines Toleranzbereichs von sechs Monaten: Untersuchungen, die im Abstand von bis zu 30 Monaten stattfinden, gelten noch als regulär.

Eine weitere Herausforderung resultiert aus der Verwendung der Hintergrundinzidenz als Referenzwert für die Berechnung der relativen Risikoreduktion. Die Hintergrundinzidenz bezieht sich auf die Diagnosejahre 2000 bis 2004 des RB Münster. Sie ist demnach nur unter den hier gestellten Annahmen, dass die Inzidenz in den folgenden Jahren relativ stabil blieb und der RB Münster NRW als Referenz geeignet ist, gültig. Des Weiteren bezieht sich die Hintergrundinzidenz auf eine Mischung aus Frauen, die potenziell an einem MSP teilgenommen hätten, wenn es angeboten worden wäre und Frauen, die nicht teilgenommen hätten. Wenn sich diese beiden Gruppen in ihren Risiken für einen fortgeschrittenen Brustkrebs unterscheiden, kann die Validität der Ergebnisse beeinflusst sein, insbesondere dann, wenn das Risiko bei potenziellen MSP-TN geringer ist, zum Beispiel durch ein bewussteres Gesundheitsverhalten, das sich dadurch zeigt, dass Frauen Symptome früher wahrnehmen und eher einen Arzt aufsuchen.

Es gab einen hohen Anteil von fehlenden Werten zur Tumorgröße und/oder zum Nodalstatus. Diese fehlenden Angaben wurden mithilfe des statistischen Verfahrens der multiplen Imputationen ersetzt, wodurch eine Missklassifikation des Tumorstadiums in diesen Fällen nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Die Korrektheit der Imputationen wurde

allerdings mit einer Simulationsstudie von Brustkrebspatientinnen der Jahre 2000 bis 2012 aus dem RB Münster im Alter von 50 bis 69 Jahren ohne fehlende UICC Klassifikation (n = 11.485) überprüft. Dabei wurde in 100 simulierten Datensätzen das T, N und UICC-Stadium in 20 % der Fälle imputiert und die Rate fortgeschrittener Tumore bestimmt. Die aus den simulierten Datensets gemittelte Rate fortgeschrittener Tumoren zeigte eine hohe Übereinstimmung mit der tatsächlich beobachteten Rate des Ausgangsdatensatzes.

Für einige Intervall- und im Screening entdeckte Karzinome (n = 644; 3,6 %) lagen Informationen zur Tumorgröße nur nach neoadjuvanter Therapie vor, sodass die Größe des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unbekannt war. Um eine Unterschätzung der fortgeschrittenen Tumorstadien durch ein Down-Staging von Brustkrebsen durch eine neo-adjuvante Therapie bei klinisch fortgeschrittenen Tumoren zu vermeiden, wurden alle Tumore mit neo-adjuvanter Behandlung der Gruppe des fortgeschrittenen Brustkrebses zugeordnet.

Diese methodischen Probleme müssen weiter analysiert werden, bevor die hier beobachtete relative Reduktion für die Wirksamkeit des MSP gewertet werden kann.

8.9 Ausblick auf die Hauptstudie II

Nach Generierung eines finalen Auswertungsdatensatzes in der ES können die unterschiedlichen in der HS I entwickelten Korrekturansätze auf ihre Anwendbarkeit in Bezug auf die Evaluation des primären Endpunkts der Brustkrebs-assoziierten Mortalität geprüft werden. Die in der HS I durchgeführten Analysen legen nahe, dass abhängig von den genutzten Datenquellen eine große Spannweite an Effektschätzern zu erwarten ist und dementsprechend die damit verbundene Unsicherheit kommuniziert werden muss. Insgesamt scheint der Ansatz der modellübergreifenden Auswertung am besten geeignet, die Stärken des registerbasierten Ansatzes zu nutzen und mit den Stärken des kassenbasierten Ansatzes zusammenzubringen. Zudem erlaubt dieser Ansatz einen direkten Vergleich der in beiden Ansätzen genutzten Informationen und damit eine Evaluation des Effekts der jeweiligen Limitationen der Datenquellen auf die interne und externe Validität der in den jeweiligen

Ansätzen abgeleiteten Effektschätzer. Dementsprechend sollte die technische und inhaltliche Vorbereitung des modellübergreifenden Auswertungskonzepts im Mittelpunkt der Arbeiten des bevölkerungsbasierten Ansatzes für eine mögliche HS II stehen. Allerdings setzen modellübergreifende Auswertungen eine mDZS voraus, für welche in HS II in kurzer Zeit die entsprechende Softwareentwicklung umgesetzt werden müsste. Zudem liegen aktuell noch keine Genehmigungen für die Nutzung der Daten des kassenbasierten Ansatzes in einer möglichen mDZS vor, so dass dieser Ansatz zwar wissenschaftlich attraktiv ist und mit hoher Validität verbunden wäre, aber gleichzeitig ein relevantes Durchführungsrisiko mit sich bringen würde.

9. Modell klinische Krebsregisterdaten: ADT

Als Ergänzung des kassen- und bevölkerungsbasierten Ansatzes sollen im Modell der klinischen Krebsregisterdaten Informationen zur klinischen Behandlung der Brustkrebspatientinnen mit dem Teilnahmestatus am MSP angereichert und schließlich ausgewertet werden. Ziel des Ansatzes ist es, zu evaluieren, ob die Teilnahme am Screening einen Effekt auf die Qualität der weiteren Behandlung haben kann. Die projektspezifischen Arbeiten wurden vom UA ADT in Zusammenarbeit mit dem GU durchgeführt. Im Folgenden werden zuerst Hintergrundinformationen zu diesem Vorhaben vorgestellt, bevor daran anknüpfend die Ergebnisse der HS I dargestellt werden.

9.1 Hintergrund

Nach Beschluss und mit Inkrafttreten des KFRG im Jahre 2013 sollte eine flächendeckende Erfassung aller zentralen klinischen Verlaufsdaten in der Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs erfolgen. Die Daten der KKR umfassen dabei Informationen zu operativen, neo-adjuvanten und adjuvanten, endokrinen und immunonkologischen Therapien, zu Rezidiven und Metastasen sowie zum Überleben der Patientinnen. In Abgrenzung zu den epidemiologischen Krebsregistern beinhalten die Daten der KKR somit Informationen zu chirurgischen, radiologischen und medikamentösen Therapien sowie zum klinischen Verlauf. Allerdings ist in den KKR-Daten derzeit keine Information darüber verfügbar, ob ein Brustkrebs beim Screening entdeckt wurde, ob dieser im Intervall nach einer unauffälligen MSP-Teilnahme auftrat (Intervallkarzinom) oder ob der Brustkrebs bei einer Frau entdeckt wurde, die gar nicht am MSP teilgenommen hat (sog. Diagnoseanlass). Erst die Verknüpfung der KKR-Daten mit Angaben zum Diagnoseanlass ermöglicht eine Beurteilung, inwiefern Unterschiede in der Adhärenz einer leitlinienkonformen Therapie zwischen den am MSP teilnehmenden und nicht-teilnehmenden Patientinnen vorliegen und ob diese Unterschiede potenziell beobachtete Unterschiede im primären Endpunkt zwischen TN und N-TN erklären können. Zur Evaluation eines solchen indirekten Effekts des MSP können Daten der KKR

genutzt werden. Bei gleicher Ausgangslage hinsichtlich der Tumorcharakteristika (Staging und Grading, Morphologie und Rezeptorstatus) lassen sich Unterschiede in der Behandlung zwischen den teilnehmenden und nicht-teilnehmenden Patientinnen identifizieren, die Auswirkungen auf die Mortalität haben können.

Um ein Ableiten eben dieser Aussagen zu ermöglichen, wurden bis zum Beginn der HS I die drei folgenden Datenschutz- und Datenflusskonzepte entwickelt[32]:

- Das Vollkonzept sah vor, dass KKR-Daten mit Informationen der übrigen DH verknüpft werden (prospektive Auswertung in modellübergreifendem Ansatz).
- Das Minimalkonzept stellte eine Reduktion des Vollkonzeptes dar, in dem Anpassungen und Abwandlungen dahingehend erfolgen sollen, dass die Auswertungen auf Ebene der KKR-Daten vorgenommen werden (prospektive Auswertung).
- Das Konzept der Altdaten hatte zum Ziel, Auswertungen basierend auf Daten aus den ersten Jahren des MSP vorzunehmen (retrospektive Auswertung).

9.2 Ergebnisse

Im Folgenden werden die in der HS I gewonnenen Ergebnisse für den Ansatz der KKR berichtet. Nach der Darstellung der Herausforderungen des Ansatzes werden daran anknüpfend die datenschutzrechtlichen Bestimmungen beschrieben, bevor abschließend das in der HS I neu entwickelte Forschungskonzept näher erläutert wird.

[32] Nähere Informationen zu den einzelnen Konzepten können dem Abschlussbericht der MACH I und II entnommen werden. Verfügbar unter folgender URL: http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2017050314273 (letzter Zugriff: 25.03.2021)

9.2.1 Herausforderungen der Vorgehensweise

In der Entwicklung des Forschungskonzepts zur Evaluation möglicher Unterschiede in der weiteren Versorgung und Therapieadhärenz von TN und N-TN des MSP haben sich während der HS I verschiedene Herausforderungen ergeben.

Um den Screeningstatus der Frauen, zu denen in den KKR Informationen vorhanden sind, zu ermitteln, sind grundsätzlich verschiedene Ansätze denkbar. Zielführend zur Ermittlung der Versorgungsrealität im Zeitraum 2009 bis 2018 ist dabei ein retrospektiver Ansatz, bei dem der Status durch das Einbeziehen von Altdaten nach Antrag bei den Beiräten der KKR und Abgleich mit den MSE bestimmt werden kann. Dies geht mit dem Vorteil einher, dass Brustkrebsfälle über bereits vorhandene Daten von zehn Jahren oder länger nachverfolgbar sind. Zum anderen ist darüber hinaus auch in diesem Ansatz unter Umständen ein prospektives Follow-Up inzidenter Brustkrebsfälle möglich. Nachdem zunächst ein Ansatz mittels direktem Austausch zwischen KKR und dem Gemeinsamen Krebsregister (GKR) angestrebt worden war, ergab eine Prüfung des UA ADT und des GU, dass dieses Konzept aus organisatorischen und datenschutzrechtlichen Gründen nicht praktisch umsetzbar ist. Stattdessen wurde der Bedarf einer vollständigen Konzeptneuerstellung identifiziert. So sollten in einem einmaligen Forschungsprojekt die Informationen über den Screeningstatus bzw. den Diagnoseanlass über die MSE eingeholt, zunächst an den KKR-Daten vorbeigeführt und dann schließlich in einer Vertrauensstelle, die bei dem UA ADT angesiedelt werden soll, miteinander verknüpft und ausgewertet werden.

Dieses Vorgehen stellte insbesondere in der Konzipierung eines Datenflusses unter Wahrung des Datenschutzes eine Herausforderung dar, so dass zunächst eine gemeinsame Prüfung der gesetzlichen Bestimmungen vom UA ADT und vom GU vorgenommen wurde. Im Anschluss daran wurde ein Durchführungskonzept konzipiert, das in einem Forschungsantrag gemeinsam vom UA ADT und GU verschriftlicht wurde.

Darüber hinaus besteht eine weitere Schwierigkeit darin, dass die Qualität der Daten für die zu beantwortende Fragestellung in den KKR noch nicht zu beurteilen ist. Erst nach der

Datenzusammenführung und den Datenauswertungen, die in der HS I aufgrund der fehlenden Genehmigungen nicht umgesetzt werden konnten, können diesbezüglich wissenschaftlich begründete Aussagen generiert werden.

9.2.2 Prüfung aktueller datenschutzrechtlicher Bestimmungen

Ein Datenabgleich zwischen den MSE und den Landeskrebsregistern ist nach Anforderungen der neuen KFE-RL zwar für Darm- und Gebärmutterhalskrebs routinemäßig möglich, nicht jedoch für das MSP. Folgerichtig sind die länderspezifischen Bestimmungen von Bedeutung und bindend, so dass zunächst die jeweiligen Gesetzestexte untersucht wurden.

Tabelle 32 zeigt, dass ein Datenabgleich zwischen KKR und den MSE des MSP in Nordrhein-Westfalen sowie in Niedersachsen bereits etabliert ist, wohingegen in den übrigen Bundesländern dieses Vorhaben erst umgesetzt werden soll. Die Verfügbarkeit von KKR-Daten für den relevanten Studienzeitraum ist allerdings sehr beschränkt. So sind diese Informationen in Bayern und Baden-Württemberg in einigen Regionen und in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen gänzlich verfügbar. In allen anderen Bundesländern lagen zum Zeitpunkt der Prüfung noch keine klinischen Krebsregisterdaten vor.

Tabelle 32: Datenverfügbarkeit KKR und Möglichkeit eines Datenabgleichs nach Bundesland

Bundesland	**Verfügbarkeit KKR Daten**	**Möglichkeit eines Datenabgleichs mit MSP**
Baden-Württemberg	Ja (teilweise, räumlich variabel)	Ja
Bayern	Ja (teilweise, räumlich variabel)	Ja
Berlin/Brandenburg	Nein/Ja	Ja
Bremen	Nein	Ja
Hamburg	Nein	Ja
Hessen	Nein	Ja
Mecklenburg-Vorpommern	Ja	Ja
Niedersachsen	Nein	Bereits etabliert
Nordrhein-Westfalen	Nein	Bereits etabliert
Rheinland-Pfalz	Nein	Ja
Saarland	Nein	Ja
Sachsen	Ja	Ja
Sachsen-Anhalt	Ja	Ja
Schleswig-Holstein	Nein	Ja
Thüringen	Ja	Ja

Die Prüfung der Landesgesetze erwies sich hierbei insgesamt als schwierig, weil die gesetzlichen Bestimmungen nicht immer definiert, die Gesetze stark heterogen und die Gesetzestexte unklar und komplex waren.

Neben der gemeinsamen Prüfung der relevanten Gesetze hat der UA ADT zusätzlich mit mehreren Länderministerien Gespräche über dieses Forschungsvorhaben geführt.

9.2.3 Entwicklung eines neuen Forschungsvorgehens

Nach dem gemeinsamen Beschluss, dass eine Fortführung des initialen Ansatzes nicht zielführend ist, und nach Abschluss der gesetzlichen Prüfungen wurde vom UA ADT und vom GU gemeinsam ein neues Fachkonzept entwickelt, das im Folgenden detailliert dargestellt wird.

9.2.3.1 Fachkonzept

Das retrospektive Verfahren verfolgt wie dargestellt das Ziel, Auswirkungen der Screeningteilnahme auf die Therapieadhärenz und die Qualität der klinischen Versorgung zu evaluieren, welche wiederum ihrerseits den primären Endpunkt der Brustkrebs-assoziierten Mortalität beeinflussen können. Damit ergänzt dieser Ansatz die Evaluation des MSP dahingehend, mögliche Effekte des MSP auf den primären Endpunkt, die nicht mit der Screeninguntersuchung selbst, sondern der qualitätsgesicherten Weiterbehandlung im MSP verbunden sind, zu identifizieren.

Auswahl der ursprünglichen Modellregion Mecklenburg-Vorpommern

Im Rahmen des dargestellten neuen Vorgehens sollte das dazugehörige Datennutzungskonzept nicht mehr an alle Landesbeauftragten für Datenschutz gesendet werden. Stattdessen wurde in einem ersten Schritt für die Pilotierung das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern ausgewählt und das Vorgehen zusammen mit dem Leiter der dortigen Zentralstelle (ZKR), Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann, geplant. Eine erste mündliche Beurteilung des Konzeptes fiel hierbei allerdings negativ aus. Der Landesbeauftragte für Datenschutz (LbfD) äußerte datenschutzrechtliche Bedenken in Bezug auf die Übermittlung personenidentifizierender Daten an eine Vertrauensstelle zur Durchführung eines Datenlinkages. Da eine erneute Neukonzeption zu diesem Zeitpunkt als nicht zielführend eingeschätzt wurde, fokussierte sich der UA ADT auf die Rekrutierung einer neuen Modellregion.

Rekrutierung einer Modellregion (Sachsen-Anhalt) zur Pilotierung

Als Folge der negativen mündlichen Beurteilung zur Umsetzung in Mecklenburg-Vorpommern wurden weitere Gespräche mit alternativen Bundesländern zur Pilotierung dieses Projektes unternommen. Das KRG Sachsen-Anhalt, das seit dem 01.01.2018 in Kraft ist, ermöglicht die Verwendung klinischer Krebsregisterdaten und einen Abgleich dieser Daten mit den MSE (§ 2 Abs. 4, § 3 Abs. 1, § 5 Abs. 6, § 13 Abs. 1-3). Insbesondere Gespräche mit Herrn Prof. Dr. Edgar Strauch, dem Geschäftsführer des KKR Sachsen-Anhalts, verliefen vielversprechend. Nach dessen Auskunft bewerteten sowohl der LbfD als auch Vertreter der Ministerialebene das Vorhaben initial wohlwollend. Die Pilotierung des Projektes innerhalb von Sachsen-Anhalt sollte daher wegweisend für das weitere Projektvorgehen in den anderen Bundesländern sein. Im Falle einer positiven Bewertung war von einer zügigen Umsetzung des Projektvorhabens auch in anderen Bundesländern auszugehen, sofern eine angemessene Datenqualität nach der Pilotierung bestätigt werden konnte.

Umsetzungskonzept

In einem ersten Schritt sollen die relevanten Registerdaten in einer Datensammelstelle mit Informationen der vier in Sachsen-Anhalt implementierten MSE zusammengeführt werden. Nach erfolgreicher Datenverknüpfung könnte für jeden Brustkrebsfall aus dem KKR Sachsen-Anhalt differenziert werden, ob die Brustkrebsdiagnose im Rahmen des Screenings, im Intervall oder außerhalb des Früherkennungsprogramms erhalten wurde. Demzufolge schließt die Datenzusammenführung nur Frauen mit der Diagnose eines in-situ-Karzinoms (ICD-10: D05) oder eines invasiven Karzinoms (ICD-10: C50) ein.

Datenfelder

Zur Beantwortung der dargestellten Fragestellungen werden zwei Arten von Datentypen berücksichtigt. Bei personenidentifizierenden Stammdaten (IDAT) handelt es sich um Datensätze, welche auf eine bestimmte Teilnehmerin am MSP bzw. eine bestimmte im KKR erfasste Patientin schließen lassen. Dieser Datentyp wird nur temporär für das Datenlinkage herangezogen und soll somit nicht (mit Ausnahme des Alters und des Wohnortes) Bestandteil des Auswertedatensatzes sein. Medizinische Daten (MDAT) aus dem KKR beinhalten klinische Verlaufs- und Krankheitsdaten, während Daten aus den MSE Informationen über den Screening-Status von TN enthalten. In Tabelle 33 und 34 werden die für das Projekt benötigten Datenfelder und Datentypen getrennt nach MSE und KKR dargestellt.

Tabelle 33: Zusammenfassung der benötigten Datensätze – MSE

Nr.	**Datenfeld**	**Datentyp**	**Lieferant**	**Kommentar**
M1	MSE_PATIENT_VORNAME	IDAT	MSE	Temporäre Verwendung für Datenlinkage
M2	MSE_PATIENT_NACHNAME	IDAT	MSE	
M3	MSE_PATIENT_GEBURTSNAME	IDAT	MSE	
M4	MSE_PATIENT_STRASSE_HAUSNUMMER	IDAT	MSE	
M5	MSE_PATIENT_ORT	IDAT	MSE	
M6	MSE_PATIENT_ GEBURTSDATUM	IDAT	MSE	
M7	MSE_PATIENT_PLZ	IDAT	MSE	Für Datenlinkage und Auswertedatensatz
M8	MSE_DATUM	MDAT	MSE	Bestandteil Auswertedatensatz; Verwendung während Projektzeitraum
M9	MSE_ERGEBNIS	MDAT	MSE	
M10	MSE_TUMORGRÖSSE	MDAT	MSE	
M11	MSE_TNM	MDAT	MSE	
M12	MSE_SEITE_TUMOR	MDAT	MSE	

Tabelle 34: Zusammenfassung der benötigten Datensätze – KKR

Nr.	Datenfeld	Datentyp	Lieferant	Kommentar
K1	KKR_PATIENT_VORNAME	IDAT	KKR	Temporäre Verwendung für Datenlinkage
K2	KKR_PATIENT_NACHNAME	IDAT	KKR	
K3	KKR_PATIENT_GEBURTSNAME	IDAT	KKR	
K4	KKR_PATIENT_STRASSE_HAUSNUMMER	IDAT	KKR	
K5	KKR_PATIENT_ORT	IDAT	KKR	
K6	KKR_PATIENT_PLZ	IDAT	KKR	Für Datenlinkage und Auswertedatensatz
K7	KKR_PATIENT_GEBURTSDATUM	IDAT	KKR	
K8	KKR_DIAGNOSEDATUM	MDAT	KKR	Bestandteil Auswertedatensatz; Verwendung während Projektzeitraum
K9	KKR_TNM	MDAT	KKR	
K10	KKR_GRADING	MDAT	KKR	
K11	KKR_SEITE_TUMOR	MDAT	KKR	
K12	KKR_LOKALISATION	MDAT	KKR	
K13	KKR_HISTOLOGIE	MDAT	KKR	
K14	KKR_HORMON_REZEPTORSTATUS	MDAT	KKR	
K15	KKR_HER2_NEU	MDAT	KKR	
K16	KKR_ANZAHL_POSITIVE_LYMPHKNOTEN	MDAT	KKR	
K17	KKR_TUMORDURCHMESSER	MDAT	KKR	
K18	KKR_REZIDIV	MDAT	KKR	
K19	KKR_METASTASIERUNG	MDAT	KKR	
K20	KKR_LIFESTATUS	MDAT	KKR	
K21	KKR_OPERATIONSVERFAHREN	MDAT	KKR	
K22	KKR_OP_KOMPLIKATIONEN	MDAT	KKR	
K23	KKR_STRAHLEN_SYSTEMISCHE_THERAPIE	MDAT	KKR	
K24	KKR_SENTINEL_BIOPSIE	MDAT	KKR	
K25	KKR_AXILLADISSEKTION	MDAT	KKR	
K26	KKR_DATUM_LOKALREZIDIV	MDAT	KKR	
K27	KKR_DATUM_REGIONÄRES_REZIDIV	MDAT	KKR	
K28	KKR_DATUM_FERNMETASTASE	MDAT	KKR	
K29	KKR_DATUM_TOD	MDAT	KKR	
K30	KKR_TODESURSACHE	MDAT	KKR	

Für K9 sollen sowohl die klinischen als auch die pathologischen Daten der TNM-Klassifikation übermittelt werden. Für K18 und K19 wird jeweils das Datum mitgeteilt.

Vorbereitung Export

Vor Beginn des Datenexports und der Datenübertragung erhalten die MSE und das KKR eine Datenmatrix mit den innerhalb von Tabelle 33 und 34 angegebenen Feldern. Neben der Feldbezeichnung und einer Erläuterung sollen explizite Vorgaben zum Datentyp zur Verfügung gestellt werden (z.B. Format des Datums, mögliche Ausprägungen des Feldes). Der Export selbst wird mithilfe vordefinierter SQL-Skripte durchgeführt, die von Seiten der beim UA ADT angesiedelten Vertrauensstelle zur Verfügung gestellt werden. Dafür soll eine Anpassung an die verschiedenen Tumordokumentationssysteme erfolgen, und die Ausführung soll aus Gründen des Datenschutzes nur durch die Administratoren der jeweiligen Einrichtungen vorgenommen werden. Darüber hinaus werden nur die Datensätze von weiblichen Patienten exportiert, um klinische Daten von Brustkrebserkrankungen beim Mann vom Datenpool auszuschließen.

Phase I – Generierung Patienten-Identifikator

Zur Einhaltung datenschutzrechtlicher Vorgaben soll die Weitergabe von personenidentifizierenden Daten im Klartext-Format vermieden werden. Aus diesem Grund ist zur Durchführung des Datenlinkages ein eindeutiger Patienten-Identifikator vorgesehen, welcher aus den jeweiligen Stammdaten der Patientinnen gebildet und im Anschluss deterministisch verschlüsselt wird.

Der Personen-Identifikator wird aus den Feldern KKR_PATIENT_VORNAME, KKR_PATIENT_NACHNAME, KKR_PATIENT_GEBURTSDATUM gebildet (Tabelle 35). Hierbei werden jeweils die ersten sieben Zeichen des Vornamens und Nachnamens (in Großbuchstaben) mit dem Geburtsdatum (Format TTMMYYYY) kombiniert. Für die Identifikation möglicher Dubletten (identischer Vor- und Nachname sowie gleiches Geburtsdatum) werden Filter bei der Vertrauensstelle des UA ADT implementiert. Fehlende Zeichen im Vor- bzw. Nachnamen sollen durch das Einfügen des Zeichens „X“ ersetzt werden.

Tabelle 35: Generierung Personen-Identifikator am Beispiel fiktiver Patientenstammdaten

Nr.	Vorname	Nachname	GebDatum	Personen-Identifikator
1	Anna	Wagner	01.01.1949	ANNAXXXWAGNERX01011949
2	Claudia	Weber	23.04.1955	CLAUDIAWEBERXX23041955
3	Ingrid	Friedrich	25.09.1965	INGRIDXFRIEDRI25091965
4	Marina	Jensen	27.05.1979	MARINAXJENSENX27051979
5	Daniela	Lange	13.11.1985	DANIELALANGEXX13111985

Da die Daten im Allgemeinen einheitlich erfasst werden, ist davon auszugehen, dass für Frauen, die sowohl am MSP teilgenommen haben als auch im KKR erfasst sind, derselbe Personen-Identifikator generiert wird. Besonderheiten in der Schreibweise müssen während des darauffolgenden Datenlinkages berücksichtigt werden, indem Leerzeichen und Bindestriche im Namen entfernt werden sowie ü durch ue, ö durch oe, ä durch ae und ß durch ss ersetzt wird.

Die Verwendung des Personen-Identifikators im Klartextformat ist als Werkzeug eines deterministischen Datenlinkages in der Vertrauensstelle aus Gründen des Datenschutzes ungeeignet. Gerade bei Vor- und Nachnamen mit weniger als sieben Zeichen könnte eine eindeutige Zuordnung zu einer Person erfolgen, weshalb der Personen-Identifikator nach Generierung mit Hilfe eines sicheren Hash-Verfahrens (SHA-256) verschlüsselt werden soll. Eine Entschlüsselung des Hash-Wertes ist nicht möglich, wohingegen das Ergebnis bei gleichem Ausgangswert identisch ist und hiermit eine Verknüpfung der Informationen möglich ist. Die durch den SHA-256 Algorithmus verschlüsselten Personen-Identifikatoren aus den Beispielen von Tabelle 35 sind in der folgenden Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Mittels SHA-2 Algorithmus verschlüsselte Personen-Identifikatoren der Tabelle 33

Nr.	Personen-Identifikator	SHA-256 (Personen-Identifikator)
1	ANNAXXXWAGNERX01011949	56B8DE83B83357BF8FB6FC3D7FE02CA3530A4FDA20656A6543C7A4C6F9DB59E2
2	CLAUDIAWEBERXX23041955	20059EE5331EA51C8732D53A832C91CC0AE5A6D0B88FBF25A65CE04D92C690F8
3	INGRIDXFRIEDRI25091965	7B9AE98D0B1D688942E9B2E388B4C3375C815D6EC39D88AB0179DE926BD681CA
4	MARINAXJENSENX27051979	E9DD8AB98A4D55CAB0E25DA8701248869A96C79DF6F1CF10F64F1370653D2C65
5	DANIELALANGEXX13111985	357D4883BB8DFEA3F828ADC6F4EBA0926B452FA3A88169C39AC889D9A2EDAF2D

Als Vorbereitung auf das Datenlinkage werden sowohl in den KKR als auch in den MSE von allen in der Datenbank eingespeisten Patientinnen die jeweiligen Personen-Identifikatoren generiert, verschlüsselt und in einer Liste gesammelt, bevor danach eine Übergabe dieser Listen an die beim UA angesiedelte Vertrauensstelle erfolgen soll. Die einsendenden Einrichtungen halten bis zum Ende des Datenlinkages eine Übersetzungstabelle bereit, um die jeweiligen MDAT im weiteren Verlauf an die Vertrauensstelle nachliefern zu können (s. „Phase III“).

Das KKR Sachsen-Anhalt wird keine Datenbereinigung vor der Übermittlung vornehmen. Es ist vereinbart worden, dass die Vertrauensstelle des UA ADT diesem KKR Hinweise für mögliche Dubletten im Datensatz weiterleitet.

Phase II – Datenlinkage

Der UA ADT erhält die einzelnen Listen mit den Personen-Identifikatoren der KKR und der MSE. Die Vertrauensstelle kann hierbei die verschlüsselten Personen-Identifikatoren einer Einrichtung genau zuordnen (Voraussetzung für Phase III). Im darauffolgenden Prozess werden diese Listen durch ein eigenentwickeltes Tool vollautomatisiert und ohne eine

mögliche Einflussnahme von außen auf Übereinstimmungen geprüft. Sofern eine Übereinstimmung festgestellt wird, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine einzelne Person handelt, die sowohl in der MSE als auch in dem KKR erfasst ist. Das Datenlinkage-Tool exportiert diese Fälle in eine separate Liste.

Die folgenden Tabellen verdeutlichen zum einen die Struktur der an die Vertrauensstelle gelieferten Personen-Identifikatoren (Tabelle 37) und die vom Tool für das Datenlinkage exportierte Übereinstimmungsliste (Tabelle 38). Die rot-markierten Werte in Tabelle 37 signalisieren Übereinstimmungen zwischen Personen-Identifikatoren der KKR und MSE.

Tabelle 37: Darstellung von Personen-Identifikatoren, welche auf den von den einsendenden Einrichtungen gelieferten Listen basieren

Nr.	Einrichtung	SHA-256(Personen-Identifikator)
M_1	MSE_1	1F08D8B0506DD8A54C86527F38DD133EFE9725B31159E4AB35979808283EE399
M_2	MSE_1	20059EE5331EA51C8732D53A832C91CC0AE5A6D0B88FBF25A65CE04D92C690F8
M_3	MSE_1	1B93FDEA99A02EEB8697ACC65E4212A36803AFDD66221EEC14027EE2E5277C3C
M_4	MSE_1	08142EB1CC7B449675FD22EB85B0878704D38A1AB8CA89FB3912C375100B02FF
M_5	MSE_2	773CCC3E2B3CE1D59D1A51F3FD591EC880145BE51DDA67419A2E084CCA43FFA0
M_6	MSE_2	E8C9903C77B18C0EF77ECC9A48D12EFAAC85AFC420907FF454BAC4F556F0F2DE
M_7	MSE_2	84C92D8ABF326BDB52F1FC6CD6856C41AE9BC1EF4F6056C2672E3D9D301782E1
M_8	MSE_3	601B2C2473811AFEA7864A21E4B965A970AFA4CE9EAF85DBDF01414BCA66C12C
M_9	MSE_3	70F0B8E6E13410A6852579ADD968E46EA8D34D48390F56E70629391BB3534F14
M_10	MSE_3	C0BC1E08F9743B2D50D5F1607503BF4E849AF0E729FCA896515BEA955D70A33E
M_11	MSE_3	999DA4DE4D657B8E65D59368748CF17F16CF07F23EE9C164EB43DE2C362F606B
M_12	MSE_4	F15E811721CD2C91E9696FD73B239B71B6CEF3A91C8A81703348B70726393D8F

Nr.	Einrichtung	SHA-256(Personen-Identifikator)
M_13	MSE_4	30156EA88B10FB1B78D6C97C708486D5967C91F72612A5E18C097B0BEF489997
K_1	KKR_1	04E9C0DB87E7EEBBF8123DAE64D169C85540D588A38B4F9F3FBC255C7C6C65A9
K_2	KKR_1	20059EE5331EA51C8732D53A832C91CC0AE5A6D0B88FBF25A65CE04D92C690F8
K_3	KKR_1	DC99E9AA86FAB83A062CDDF5E0808391757071A3D5DBB942802D5F923AAEAD3B4
K_4	KKR_1	773CCC3E2B3CE1D59D1A51F3FD591EC880145BE51DDA67419A2E084CCA43FFA0
K_5	KKR_2	E8C9903C77B18C0EF77ECC9A48D12EFAAC85AFC420907FF454BAC4F556F0F2DE
K_6	KKR_2	A0E6A5FA3E298563289D16E62D1EFE958BCC3729DFD46F82D1C367F3E6FC111C
K_7	KKR_2	0357513DEB903A056E74A7E475247FC1FFE31D8BE4C1D4A31F58DD47AE484100
K_8	KKR_3	601B2C2473811AFEA7864A21E4B965A970AFA4CE9EAF85DBDF01414BCA66C12C
K_9	KKR_3	999DA4DE4D657B8E65D59368748CF17F16CF07F23EE9C164EB43DE2C362F606B
K_10	KKR_4	92811B045C373851391092A029753A3A6CA79A1AD624FA34672002F717AA83B4
K_11	KKR_4	F15E811721CD2C91E9696FD73B239B71B6CEF3A91C8A81703348B70726393D8F
K_12	KKR_4	3A8E5402453DA409612F962FDB8E3DF14253F3C7278C9795FE2B49C56FBC10F8

MSE_X = Mammographie Screening-Einheit X

KKR_X = Klinisches Krebsregister X

Tabelle 38: Liste der übereinstimmenden Personen-Identifikatoren

Nr.	SHA-256(Personen-Identifikator)	MSE	KKR
1	1B3F9C68C17AA109646AC1C9BEBB9760E0F5CEDC7CA6B4C096D0AF0C3E69AA05	M_2	K_2
2	610E01274061ACD8682529B502BDA67F8F4ABCB78FE1C91F7D7DB5685E70DEAD	M_5	K_4
3	E8C9903C77B18C0EF77ECC9A48D12EFAAC85AFC420907FF454BAC4F556F0F2DE	M_6	K_5
4	601B2C2473811AFEA7864A21E4B965A970AFA4CE9EAF85DBDF01414BCA66C12C	M_8	K_8
5	999DA4DE4D657B8E65D59368748CF17F16CF07F23EE9C164EB43DE2C362F606B	M_11	K_9
6	F15E811721CD2C91E9696FD73B239B71B6CEF3A91C8A81703348B70726393D8F	M_12	K_11

MSE = Nummer des Personen-Identifikators der Mammographie Screening-Einheit

KKR = Nummer des Personen-Identifikators des Klinischen Krebsregisters

Phase III – Datenaustausch

Mittels der in Phase II erstellten Liste an Übereinstimmungen können nun für eine der Vertrauensstelle unbekannte Patientin Daten vom KKR und MSE angefordert werden. Zur Identifikation wird hierbei der verschlüsselte Personen-Identifikator verwendet, der innerhalb der jeweiligen Einrichtung einer Patientin im Klartextformat zugeordnet werden kann (durch Übersetzungstabellen). Im darauffolgenden Schritt werden die jeweiligen MDAT an die Vertrauensstelle geliefert und dort zu einem Auswertungsdatensatz zusammengeführt.

Die Abbildung 24 stellt eine Gesamtübersicht über die Datenflüsse und Arbeitsschritte in den beschriebenen drei Phasen dar.

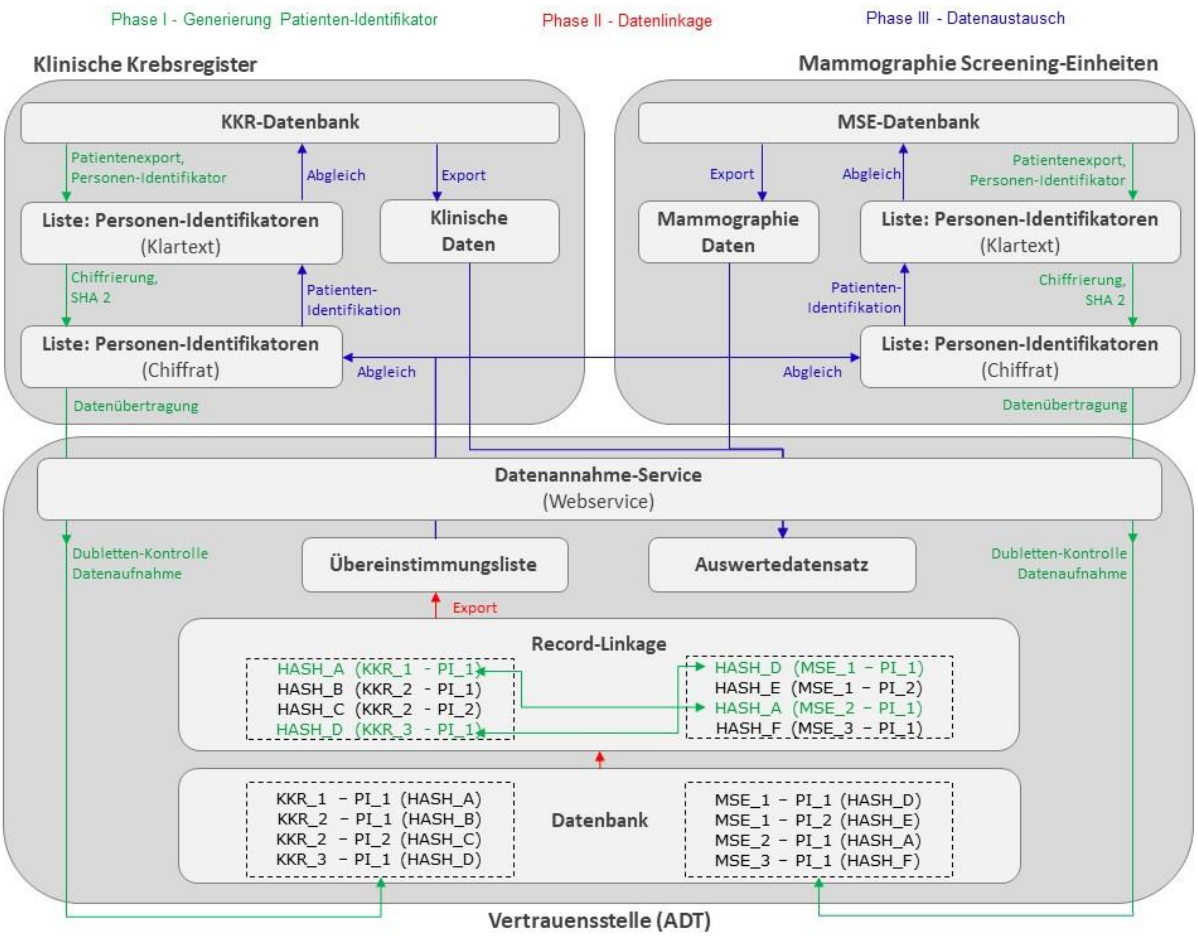


Abbildung 24: Gesamtdatenfluss für die Zusammenführung der KKR- und MSE-Daten

Datensicherheit und Datenschutz

Neben der Konzeptionierung des Datenflusses wurden auch die Anforderungen in Bezug auf die Datensicherheit an die beim UA ADT verortete Vertrauensstelle definiert:

a) Kein direkter Zugriff auf die Datenbank (beinhaltet Übereinstimmungsliste und Auswertedatensatz) über das Internet.
b) Zugang zu den Systemen der Vertrauensstelle und den Projektdaten nur für vorher definierte und geschulte Benutzer.
c) Verschlüsselung der Datenübertragung mittels „Transport Layer Security“ (TLS).

d) Einteilung des Netzwerkes der Vertrauensstelle in verschiedene virtuelle Subnetzwerke (VLAN), um nicht autorisierte Zugriffe und Ausbreitung von Schadsoftware zu verhindern.

e) Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen:

- Projektspezifische Daten werden pseudonymisiert gespeichert, personenbezogene Patientendaten im Klartext sind im System nicht vorhanden.
- Die Projektdaten werden durch aktuell gültige und anerkannte Sicherheitsmaßnahmen im ADT-Netzwerk gesichert. Dazu gehören:
    - Verschlüsselte Transferprotokolle (sFTP/https mittels TLS).
    - Plausibilitäts- und Virenprüfung vor einem automatischen Datenbankimport.
    - Verwendung von kennwortgeschützten Diensten und personenbezogener Domänenuser.
    - Einteilung des Netzwerkes in VLANs, um nicht autorisierte Zugriffe zu verhindern bzw. eine Ausbreitung von Schadsoftware zu vermeiden.
- Nutzer mit Zugriff auf sensible Daten (Nutzer der „administrativen“ und „projektspezifischen“ Nutzergruppe) werden schriftlich über ihre Pflichten und den Umgang mit Zugangsdaten unterrichtet.
- Administrative Nutzer haben die Möglichkeit, innerhalb kurzer Zeit Benutzerkonten zu sperren oder zu löschen (im Falle von Kennwortverlust).
- Nach Abschluss des Projektes werden alle projektspezifischen Daten gelöscht (inklusive Benutzerkonten); in Abhängigkeit des Datenbestandes können Datensätze zur Reproduzierbarkeit länger gespeichert werden.
- Keine Möglichkeit eines direkten Zugriffs auf die Datenbank über das Internet.
- Verwendung von Linux-Distributionen als Serversysteme zur Reduktion der Anfälligkeit auf Schadsoftware.

Das Architektur-Schema und die dazugehörigen Details können der Anlage 7 entnommen werden.

9.2.3.2 Abstimmung mit allen Beteiligten und ausstehendes Datenschutzvotum (Sachsen-Anhalt)

Zwischen dem GU und dem UA ADT erfolgte eine engmaschige Abstimmung in der Anfertigung des neuen Forschungskonzeptes und im weiteren Projektverlauf. Um schnellstmöglich die ausstehenden Genehmigungen einzuholen, hat der UA ADT im Anschluss daran kontinuierlich den Kontakt zum KKR Sachsen-Anhalt gesucht. Der GU war dabei, z.B. durch das Ausrichten gemeinsamer Gespräche, unterstützend tätig.

Das Sozialministerium Sachsen-Anhalt wurde vom KKR Sachsen-Anhalt, Prof. Edgar Strauch, mit Unterstützung des UA ADT kontaktiert, um die entsprechenden Personen über das Thema in Kenntnis zu setzen. Gleichzeitig hatte das Gespräch zum Ziel, eine Zustimmung einzuholen und so die Unterstützung im weiteren Prozess der Umsetzung zu sichern. Um das weitere Vorgehen auf Arbeitsebene zu organisieren, wurde im Anschluss daran die KV Sachsen-Anhalt einbezogen und entsprechend kontaktiert. In einem dritten Schritt konnte danach der direkte Kontakt zu den MSE aufgenommen werden.

Bis zum Ende der HS I lagen die erforderlichen Genehmigungen für das Modellvorhaben allerdings nicht vor, sodass keine praktische Umsetzung im Sinne eines produktiven Datenflusses erfolgen konnte.

9.2.3.3 Umsetzung eines Testdatenflusses

Als Vorbereitung auf die angekündigten Testdaten des KKR Sachsen-Anhalt wurde ein Datenmodell entwickelt, so dass eine Datenbank implementiert und Skripte programmiert werden konnten. Dies hatte zum Ziel, mit den Testdaten aus Sachsen-Anhalt das Konzept für ein Datenlinkage zu testen.

Da die Daten dem UA ADT nicht vom KKR Sachsen-Anhalt übermittelt werden konnten, hat der Testdatenlauf mit selbstgenerierten Testdaten des UA ADT stattgefunden. Als Test wurden sowohl in den KKR-Probedaten als auch den MSE-Probedaten von allen in der Datenbank

befindlichen Patientinnen die Personen-Identifikatoren generiert, verschlüsselt und in einer Liste gesammelt. Diese verschlüsselten Identifikatoren wurden verknüpft und zurückgeschickt. Für die verknüpften Patientinnen wurde ein neuer Export generiert, der nur Daten von Patientinnen umfasste, zu denen es einen Hit in den anderen Datensatz gegeben hat.

Der Anlage 8 kann die für den Testlauf verwendete Datenbankstruktur entnommen werden.

9.3 Konzept für ein deterministisches Abgleichverfahren zwischen GKV- und KKR-Daten

In der HS I sollte darüber hinaus vom UA ADT geprüft werden, ob die in den ostdeutschen KKR flächendeckend vorliegenden offiziellen Todesursachen für alle verstorbenen inzidenten Brustkrebspatientinnen mit den Krankenkassendaten abgeglichen werden dürfen. Deshalb hat der UA ADT auch ein Konzept für eine potenzielle Verknüpfung von GKV- und KKR-Daten mittels eines deterministischen Abgleichverfahrens erstellt, das im Folgenden näher dargestellt wird. Die Voraussetzung eines entsprechenden Abgleichs wäre ein positives Votum des BAS sowie eine Zustimmung der einzelnen beteiligten Krankenkassen und KKRs.

Datenfelder

Sowohl von dem KKR als auch von der jeweiligen GKV müssen folgende Informationen eingespeist werden, um mit hoher Sicherheit ein Linkage zwischen beiden Datenquellen zu ermöglichen:

- PatientID (Pseudonym für Patientin)
- Geburtsdatum (tagesgenau)
- Sterbedatum (tagesgenau)
- Postleitzahl beim Sterben
- Geschlecht

Darüber hinaus sind vom KKR folgende Felder erforderlich:

- TU nach ICD-10
- Diagnosedatum
- ICD-O-3 Morphologie-Code
- ICD-10-Code

Vorbereitung Export

Vor Beginn des Datenexports und der Datenübertragung erhalten alle teilnehmenden KKR und die GKV eine Datenmatrix mit den oben aufgelisteten Feldern. Neben der Feldbezeichnung und einer dazugehörigen Erläuterung sollen explizite Vorgaben über den Dateityp zur Verfügung gestellt werden (z.B. Format des Datums, mögliche Ausprägungen des Feldes).

Datenlinkage

Die gelieferten Daten werden von dem UA ADT als Vertrauensstelle durch ein eigenentwickeltes Tool vollautomatisiert und ohne eine mögliche Einflussnahme von außen auf Übereinstimmungen geprüft. Im Falle einer Übereinstimmung kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine einzelne Person handelt, die sowohl in dem KKR als auch in der GKV erfasst ist. Das Datenlinkage-Tool exportiert diese Fälle in eine separate Liste.

Nach erfolgreichem Datenlinkage können folgende Daten zur Auswertung herausgegeben werden:

- PatientID GKV
- Todesursache KKR
- Diagnosedatum KKR

Die Registerinformation wird ausdrücklich nicht an die Auswerter*innen geliefert, da kein Vergleich der Register erfolgen soll.

Sicherheitsrelevante Anforderungen

Folgende Anforderungen zur Gewährleistung der Datensicherheit wurden definiert:

- Kein direkter Zugriff auf die Datenbank (beinhaltet Übereinstimmungsliste und Auswertedatensatz) über das Internet
- Zugang zu den Systemen der Vertrauensstelle und den Projektdaten nur für vorher definierte und geschulte Benutzer
- Verschlüsselung der Datenübertragung mittels „Transport Layer Security“ (TLS)
- Einteilung des Netzwerkes der Vertrauensstelle in verschiedene virtuelle Subnetzwerke (VLAN), um nicht autorisierte Zugriffe und Ausbreitung von Schadsoftware zu verhindern
- Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen

Schema eines möglichen Datenflusses:

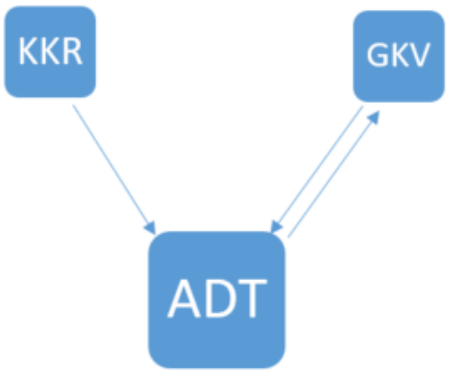


Abbildung 25: Möglicher Datenfluss zur Verknüpfung von GKV- und KKR-Daten

9.4 Ausblick auf die Hauptstudie II

Neben einem möglichen Konzept für ein deterministisches Abgleichverfahren zwischen GKV- und den KKR-Daten konnte in der HS I insbesondere ein neues Forschungskonzept konzipiert werden, dass weiterhin zum Ziel hatte, Aussagen zur Therapieadhärenz und zur Versorgung von TN und N-TN zu generieren und so die Ergebnisse der zwei anderen Modelle in dieser Mortalitätsevaluation zu ergänzen. Das entwickelte Vorgehen sollte in einer Pilotstudie erprobt werden und nach positiver Evaluation auf weitere KKR in Deutschland ausgeweitet werden. Eine Pilotierung in der Modellregion Mecklenburg-Vorpommern war aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich. Trotz intensiver Bemühungen des UA ADT und des GU konnten bis zum Ende der HS I auch für die Modellregion Sachsen-Anhalt die erforderlichen Genehmigungen nicht eingeholt werden. Dies hatte zur Folge, dass die Pilotstudie entsprechend nicht im Verlauf der HS I umgesetzt werden konnte. Stattdessen konnte aber zumindest ein Testdatenfluss vorgenommen werden, der gezeigt hat, dass das Forschungskonzept in die Praxis überführt werden könnte und für die Datenverknüpfung der MSE- und KKR-Informationen geeignet wäre. Somit wäre eine Weiterverfolgung dieses Ansatzes in Zukunft grundsätzlich möglich und böte damit die Chance die potenziellen Unterschiede in der Therapieadhärenz und der Versorgung zwischen TN und N-TN des MSP zu identifizieren. Allerdings zeichnet sich keine zeitnahe Erteilung der erforderlichen Genehmigungen ab, so dass aufgrund des begrenzten Zeitrahmens von drei Jahren in einer möglichen HS II dieser Ansatz nur mit einem hohen Durchführungsrisiko weiterverfolgt werden könnte. Sollte in Zukunft eine praktische Umsetzung dieses Modellvorhabens erfolgen, müsste zunächst die weiterhin ausstehende Überprüfung und Bewertung der Datenqualität für die zu beantwortende Forschungsfrage geklärt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nach Beschluss des KFRG im Jahr 2013 und der damit verbundenen Schaffung von KKRs in allen Bundesländern anhand gemeinsamer Standards Strukturen existieren, die für zukünftige Daten eine bundesweite Evaluation ermöglichen werden. Allerdings können diese Ansätze nicht den Zeitraum nach Abschluss der Einführung des MSP ab 2009 abbilden, wie es für eine Evaluation im Rahmen dieses Vorhabens notwendig gewesen wäre.

Anhang: Literatur- und Referenzliste

Literaturliste

Publikationen der zentralen Datenbank zum Thema (Januar 2018 - März 2021)

2018

1. Aarts, A.M.W.M, Duffy, S.W., Geurts, S.M.E, Vulkan, D. P., Otten, J. D. M., Hsu, C.-Y. et al. (2018). Test sensitivity of mammography and mean sojourn time over 40 years of breast cancer screening in Nijmege (The Netherlands). J Med Screen, 0(0), 1-7.
2. Aboutalib, S. S., Mohamed, A. A., Berg, W. A., Zuley, M. L., Sumkin, J. H. & Wu, S. (2018). Deep learning to distinguish recalled but benign mammography images in breast cancer screening. *Clinical Cancer Research*, *24*(23), 5902–5909. American Association for Cancer Research Inc. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1115
3. Ahn, S., Wooster, M., Valente, C., Moshier, E., Meng, R., Pisapati, K. et al. (2018). Impact of Screening Mammography on Treatment in Women Diagnosed with Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, *25*(10), 2979–2986. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6646-8
4. Beau, A.-B., Andersen, K. P., Vejborg, I. & Lynge, E. (2018). Limitations in the Effect of Screening on Breast Cancer Mortality. *J Clin Oncol*, *36*(30), 2988–2994. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0270
5. van Bommel, R. M. G., Voogd, A. C., Nederend, J., Setz-Pels, W., Louwman, M. W. J., Strobbe, L. J. et al. (2018). Incidence and tumour characteristics of bilateral and unilateral interval breast cancers at screening mammography. *Breast*, *38*, 101–106. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.018
6. Braun, B., Khil, L., Tio, J., Krause-Bergmann, B., Fuhs, A., Heidinger, O. et al. (2018). Differences in breast cancer characteristics by mammography screening participation or non-participation—a retrospective observational study. *Deutsches Arzteblatt International*, *115*(31–32), 520–527. Deutscher Arzte-Verlag GmbH.

https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0520

7. Bravi, F., Decarli, A. & Russo, A. G. (2018). Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: a nested case–control study within the FRiCaM study. *Cancer Medicine*, *7*(5), 2145–2152. Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1002/cam4.1427

8. Broeders, M. J. M., Allgood, P., Duffy, S. W., Hofvind, S., Nagtegaal, I. D., Paci, E. et al. (2018). The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: A literature review. *BMC Cancer*, *18*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4666-1

9. van den Broek, J. J., van Ravesteyn, N. T., Mandelblatt, J. S., Huang, H., Ergun, M. A., Burnside, E. S. et al. (2018). Comparing CISNET Breast Cancer Incidence and Mortality Predictions to Observed Clinical Trial Results of Mammography Screening from Ages 40 to 49. *Medical Decision Making*, *38*(1_suppl), 140S-150S. SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/0272989X17718168

10. Buchmueller, T. C. & Goldzahl, L. (2018). The effect of organized breast cancer screening on mammography use: Evidence from France. *Health Economics*, *27*(12), 1963–1980. John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/hec.3813

11. Burnside, E. S., Vulkan, D., Blanks, R. G. & Duffy, S. W. (2018). Association between screening mammography recall rate and interval cancers in the UK breast cancer service screening program: A cohort study. *Radiology*, *288*(1), 47–54. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2018171539

12. Caumo, F., Romanucci, G., Hunter, K., Zorzi, M., Brunelli, S., Macaskill, P. et al. (2018). Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Research and Treatment*, *170*(2), 391–397. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4756-4

13. Czwikla; J., Giersiepen, K., Langner, I., Enders, D., Heinze, F., Rothgang, H., Haug, U., Zeeb, H. & Hense, H.W. (2018). A cohort study of mammography screening finds

that comorbidity measures are insufficient for controlling selection bias. J Clin Epidemiol., 104, 1-7.

14. Demchig, D., Mello-Thoms, C., Lee, W. B., Khurelsukh, K., Ramish, A. & Brennan, P. C. (2018). Mammographic detection of breast cancer in a non-screening country. *Br J Radiol*, *91*(1091). https://doi.org/10.1259/bjr.20180071

15. Duffy, S. W., Morrish, O. W. E., Allgood, P. C., Black, R., Gillan, M. G. C., Willsher, P. et al. (2018). Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *European Journal of Cancer*, *88*, 48–56. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.022

16. Geiger-Gritsch, S., Daniaux, M., Buchberger, W., Knapp, R. & Oberaigner, W. (2018). Performance of 4 years of population-based mammography screening for breast cancer combined with ultrasound in Tyrol / Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *130*(3–4), 92–99. Springer-Verlag Wien. https://doi.org/10.1007/s00508-017-1293-9

17. Gianino, M. M., Lenzi, J., Bonaudo, M., Fantini, M. P., Siliquini, R., Ricciardi, W. et al. (2018). Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: Trajectories of attendance rates. *BMC Public Health*, *18*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12889-018-6155-5

18. Habbema, D. (2018, Mai 1). Statistical analysis and decision making in cancer screening. *European Journal of Epidemiology*. Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0406-8

19. Hanley, J. A. & Njor, S. H. (2018). Disaggregating the mortality reductions due to cancer screening: model-based estimates from population-based data. *European Journal of Epidemiology*, *33*(5), 465–472. Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0339-7

20. Haug, U., Langner, I. & Zeeb, H. (2018). Evaluation of organized cancer screening programs: general aspects and current status in Germany.

Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, *61*(12), 1500–1504. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00103-018-2831-y

21. Herrmann, C., Vounatsou, P., Thürlimann, B., Probst-Hensch, N., Rothermundt, C. & Ess, S. (2018). Impact of mammography screening programmes on breast cancer mortality in Switzerland, a country with different regional screening policies. *BMJ Open*, *8*(3). BMJ Publishing Group. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017806

22. Hjerkind, K. V., Ellingjord-Dale, M., Johansson, A. L. V., Aase, H. S., Hoff, S. R., Hofvind, S. et al. (2018). Volumetric mammographic density, age-related decline, and breast cancer risk factors in a national breast cancer screening program. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *27*(9), 1065–1074. American Association for Cancer Research Inc. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0151

23. Hofvind, S., Sagstad, S., Sebuødegard, S., Chen, Y., Roman, M. & Lee, C. I. (2018). Interval breast cancer rates and histopathologic tumor characteristics after false-positive findings at mammography in a populationbased screening program. *Radiology*, *287*(1), 58–67. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2017162159

24. Houssami, N., Bernardi, D., Caumo, F., Brunelli, S., Fantò, C., Velntini, M. et al. (2018). Interval breast cancers in the „screening with tomosynthesis or standard mammography“ (STORM) population-based trial. *Breast*, *38*, 150–153. https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.01.002

25. Kim, E. K., Kim, H. E., Han, K., Kang, B. J., Sohn, Y. M., Woo, O. H. et al. (2018). Applying Data-driven Imaging Biomarker in Mammography for Breast Cancer Screening: Preliminary Study. *Scientific Reports*, *8*(1). Nature Research. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21215-1

26. van Leeuwen, M., Husson, O., Alberti, P., Arraras, J. I., Chinot, O. L., Costantini, A. et al. (2018). Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: Towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes*, *16*(1). BioMed Central Ltd.

https://doi.org/10.1186/s12955-018-0920-0

27. Lund, E., Nakamura, A. & Thalabard, J. C. (2018). No overdiagnosis in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by combining record linkage and questionnaire information in the Norwegian Women and Cancer study. *European Journal of Cancer*, *89*, 102–112. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.003

28. Lungulescu, C. V., Lungulescu, C., Lungulescu, L. T., Artene, S. A., Cazacu, I. M., Varju, P. et al. (2018). The effect of psychoeducation on anxiety in women undergoing their initial breast cancer screening mammography. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *206*(12), 931–934. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000904

29. Marinovich, M. L., Hunter, K. E., Macaskill, P. & Houssami, N. (2018, September 1). Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall. *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/jnci/djy121

30. McCarthy, A. M., Barlow, W. E., Conant, E. F., Haas, J. S., Li, C. I., Sprague, B. L. et al. (2018, Juli 1). Correction: Breast cancer with a poor prognosis diagnosed after screening mammography with negative results (JAMA Oncology (2018) DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0352). *JAMA Oncology*. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0352

31. Moshina, N., Roman, M., Waade, G. G., Sebuødegård, S., Ursin, G. & Hofvind, S. (2018). Breast compression parameters and mammographic density in the Norwegian Breast Cancer Screening Programme. *European Radiology*, *28*(4), 1662–1672. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5104-5

32. de Munck, L., Fracheboud, J., de Bock, G. H., den Heeten, G. J., Siesling, S. & Broeders, M. J. M. (2018). Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *International Journal of Cancer*, *143*(4), 842–850. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.31388

33. Neal, C. H., Rahman, W. T., Joe, A. I., Noroozian, M., Pinsky, R. W. & Helvie, M. A. (2018). Harms of restrictive risk-based mammographic breast cancer screening. *American Journal of Roentgenology*, *210*(1), 228–234. American Roentgen Ray Society. https://doi.org/10.2214/AJR.17.18120

34. Nguyen, Q. D., Randall, J. W., Harmon, T. S., Robinson, A. S., Cotes, C., Lee, A. E. et al. (2018). Detection of a Mammographically Occult Breast Cancer with a Challenging Clinical History. *Cureus*, *10*(11). Cureus, Inc. https://doi.org/10.7759/cureus.3594

35. Otto, A. K., Soriano, E. C., Siegel, S. D., LoSavio, S. T. & Laurenceau, J. P. (2018). Assessing the relationship between fear of cancer recurrence and health care utilization in early-stage breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, *12*(6), 775–785. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s11764-018-0714-8

36. Pattacini, P., Nitrosi, A., Rossi, P. G., Iotti, V., Ginocchi, V., Ravaioli, S. et al. (2018). Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis for breast cancer screening: The reggio emilia tomosynthesis randomized trial. *Radiology*, *288*(2), 375–385. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2018172119

37. Perron, L., Chang, S. L., Daigle, J. M., Vandal, N., Theberge, I., Diorio, C. et al. (2018). Breast cancer subtype and screening sensitivity in the Quebec Mammography Screening Program. *Journal of Medical Screening*, *26*(3), 154–161. SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/0969141318816736

38. Sadigh, G., Duszak, R., Ward, K. C., Jiang, R., Switchenko, J. M., Applegate, K. E. et al. (2018). Downstream Breast Imaging Following Screening Mammography in Medicare Patients with Advanced Cancer: A Population-Based Study. *Journal of General Internal Medicine*, *33*(3), 284–290. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s11606-017-4212-x

39. Schmidt, M. E., Wiskemann, J., Schneeweiss, A., Potthoff, K., Ulrich, C. M. & Steindorf, K. (2018). Determinants of physical, affective, and cognitive fatigue during

breast cancer therapy and 12 months follow-up. *International Journal of Cancer*, *142*(6), 1148–1157. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.31138

40. Singh, D., Miettinen, J., Duffy, S., Malila, N., Pitkäniemi, J. & Anttila, A. (2018). Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: population-based matched cohort study. *British Journal of Cancer*, *119*(11), 1428–1435. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0308-2

41. Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F. et al. (2018). Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, *379*(2), 111–121. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). https://doi.org/10.1056/nejmoa1804710

42. Stang, A. & Jöckel, K. H. (2018). Einfluss des Krebs-Screenings auf die Gesamtmortalität: Welcher Effekt im günstigsten Fall erwartet werden kann. *Deutsches Aerzteblatt International*, *115*(29–30), 481–486. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0481

43. Stone, J. (2018). Should breast cancer screening programs routinely measure mammographic density? *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, *62*(2), 151–158. Blackwell Publishing. https://doi.org/10.1111/1754-9485.12652

44. Tóth, D., Varga, Z., Tóth, J., Árkosy, P. & Sebő, É. (2018). Short- and Long-Term (10-year) Results of an Organized, Population-Based Breast Cancer Screening Program: Comparative, Observational Study from Hungary. *World Journal of Surgery*, *42*(5), 1396–1402. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s00268-018-4486-0

45. Yaffe, M. J., Mittmann, N., Alagoz, O., Trentham-Dietz, A., Tosteson, A. N. & Stout, N. K. (2018). The effect of mammography screening regimen on incidence-based breast cancer mortality. *J Med Screen*, *25*(4), 197–204. https://doi.org/10.1177/0969141318780152

2019

46. Aarts, A. M. W. M., Duffy, S. W., Geurts, S. M. E., Vulkan, D. P., Otten, J. D. M., Hsu, C.-Y. et al. (2019). Test sensitivity of mammography and mean sojourn time over 40 years of breast cancer screening in Nijmegen (The Netherlands). *J Med Screen*, *26*(3), 147–153. https://doi.org/10.1177/0969141318814869

47. Albert, U. S., Schreer, I., Degenhardt, F., Engel, J., Hahn, M., Heywang-Köbrunner, S. et al. (2019, Januar 1). [S3 guideline breast cancer: update on early detection, and mammography screening]. *Radiologe*. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00117-018-0473-6

48. Bahl, M. & Lehman, C. D. (2019, Mai 1). Breast Cancer Screening Using Digital Breast Tomosynthesis: Not All Mammography Is Equal. *JAMA Oncology*. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7056

49. Balazy, K. E., Benitez, C. M., Gutkin, P. M., Jacobson, C. E., von Eyben, R. & Horst, K. C. (2019). Association between primary language, a lack of mammographic screening, and later stage breast cancer presentation. *Cancer*, *125*(12), 2057–2065. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cncr.32027

50. Bick, U., Engel, C., Krug, B., Heindel, W., Fallenberg, E. M., Rhiem, K. et al. (2019). High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *175*(1), 217–228. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05152-9

51. Bilal Waheed, K., Zia Ul Hassan, M., Al Hassan, D., Ali Ghaithan Al Shamrani, A., Al Bassam, M., Aly Elbyali, A. et al. (2019). Breast cancers missed during screening in a tertiary-care hospital mammography facility. *Ann Saudi Med*, *39*(4), 236–243. https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.236

52. Blanks, R. G., Wallis, M. G., Alison, R., Kearins, O., Jenkins, J., Patnick, J. et al. (2019). Impact of Digital Mammography on Cancer Detection and Recall Rates: 11.3 Million Screening Episodes in the English National Health Service Breast Cancer

Screening Program. *Radiology*, *290*(3), 629–637. NLM (Medline). https://doi.org/10.1148/radiol.2018181426

53. Choi, E. J., Lee, E. H., Kim, Y. M., Chang, Y.-W., Lee, J. H., Park, Y. M. et al. (2019). Interobserver agreement in breast ultrasound categorization in the Mammography and Ultrasonography Study for Breast Cancer Screening Effectiveness (MUST-BE) trial: results of a preliminary study. *Ultrasonography*, *38*(2), 172–180. https://doi.org/10.14366/usg.18012

54. Choi, S. H., Choi, J. S., Han, B. K., Ko, E. Y., Ko, E. S. & Park, K. W. (2019). Long-term surveillance of ductal carcinoma in situ detected with screening mammography versus US: Factors associated with second breast cancer. *Radiology*, *292*(1), 37–48. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2019181844

55. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*, *394*(10204), 1159–1168. Lancet Publishing Group. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X

56. Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A. et al. (2019). Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography with Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncology*, *5*(5), 635–642. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7078

57. Czwikla, J., Urbschat, I., Kieschke, J., Schüssler, F., Langner, I. & Hoffmann, F. (2019). Assessing and Explaining Geographic Variations in Mammography Screening Participation and Breast Cancer Incidence. *Frontiers in Oncology*, *9*. Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00909

58. Darcey, E., Ambati, R., Lund, H., Redfern, A., Saunders, C., Thompson, S. et al. (2019). Measuring height and weight as part of routine mammographic screening

for breast cancer. *J Med Screen*, *26*(4), 204–211. https://doi.org/10.1177/0969141319860873

59. Fann, J. C. Y., Chang, K. J., Hsu, C. Y., Yen, A. M. F., Yu, C. P., Chen, S. L. S. et al. (2019). Impact of overdiagnosis on long-term breast cancer survival. *Cancers*, *11*(3). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cancers11030325

60. Fujii, M. H., Herschorn, S. D., Sowden, M., Hotaling, E. L., Vacek, P. M., Weaver, D. L. et al. (2019). Detection rates for benign and malignant diagnoses on breast cancer screening with digital breast tomosynthesis in a statewide mammography registry study. *American Journal of Roentgenology*, *212*(3), 706–711. American Roentgen Ray Society. https://doi.org/10.2214/AJR.18.20255

61. García-Albéniz, X., Hsu, J., Bretthauer, M. & Hernán, M. A. (2019). Estimating the Effect of Preventive Services with Databases of Administrative Claims: Reasons to Be Concerned. *Am J Epidemiol*, *188*(10), 1764–1767. https://doi.org/10.1093/aje/kwz049

62. Giannakeas, V. & Narod, S. A. (2019, Juni 15). The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cncr.32008

63. Günster, C., Klauber, J., Robra, B.-P., Schmacke, N. & Schmuker, C. (2019). *Versorgungs Report-Früherkennung*.

64. Harding, C., Pompei, F., Burmistrov, D. & Wilson, R. (2019). Long-term relationships between screening rates, breast cancer characteristics, and overdiagnosis in US counties, 1975–2009. *International Journal of Cancer*, *144*(3), 476–488. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.31904

65. He, W., Eriksson, L., Törnberg, S., Strand, F., Hall, P. & Czene, K. (2019). Discontinuation of adjuvant hormone therapy among breast cancer patients not previously attending mammography screening. *BMC Medicine*, *17*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1252-6

66. Hofvind, S., Holen, A. S., Aase, H. S., Houssami, N., Sebuodegard, S., Moger, T. A. et al. (2019). Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, *20*(6), 795–805. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30161-5

67. Jatoi; I., Benson, J. R. & Toi, M. (2019). Breast cancer over-diagnosis: an adverse consequence of mammography screening - highlights of the 2018 Kyoto Breast Cancer Consensus Conference. *Future Oncol*, *15*(11), 1193–1196. https://doi.org/10.2217/fon-2019-0027

68. Karavasiloglou, N., Matthes, K. L., Berlin, C., Limam, M., Wanner, M., Korol, D. et al. (2019). Increasing trends in in situ breast cancer incidence in a region with no population-based mammographic screening program: results from Zurich, Switzerland 2003–2014. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *145*(3), 653–660. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00432-018-2822-2

69. Kerlikowske, K., Sprague, B. L., Tosteson, A. N. A., Wernli, K. J., Rauscher, G. H., Johnson, D. et al. (2019). Strategies to Identify Women at High Risk of Advanced Breast Cancer during Routine Screening for Discussion of Supplemental Imaging. *JAMA Internal Medicine*, *179*(9), 1230–1239. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1758

70. Kim, G., Philips, J., Cole, E., Brook, A., Mehta, T., Slanetz, P. et al. (2019). Comparison of Contrast-Enhanced Mammography With Conventional Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Pilot Study. *J Am Coll Radiol*, *16*(10), 1456–1463. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.04.007

71. Koh, V. C. Y., Lim, J. C. T., Thike, A. A., Cheok, P. Y., Thu, M. M. M., Li, H. et al. (2019, Juni 1). Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: literature review and single-centre retrospective series. *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/his.13837

72. Lång, K. (2019, April 1). The coming of age of breast tomosynthesis in

screening. *Radiology*. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190181

73. Langner, I., Krieg, V., Heidinger, O., Hense, H.W. & Zeeb, H. (2019). Enrichment of Claims Data with Official Causes of Death Using a Record Linkage with the Epidemiological Cancer Registry of North Rhine-Westphalia: Feasibility Study and Comparison of Procedures. Gesundheitswesen, 81(8-09), 629-635.

74. Langner, I., Ohlmeier, C., Haug, U., Hense, H.-W., Czwikla, J. & Zeeb, H. (2019). Implementation of an algorithm for the identification of breast cancer deaths in German health insurance claims data: a validation study based on a record linkage with administrative mortality data. *BMJ open*, *9*(7), e026834. NLM (Medline). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026834

75. Lee, J. M., Arao, R. F., Sprague, B. L., Kerlikowske, K., Lehman, C. D., Smith, R. A. et al. (2019). Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Internal Medicine*, *179*(5), 658–667. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.8372

76. Lehman, C. D., Gatsonis, C., Romanoff, J., Khan, S. A., Carlos, R., Solin, L. J. et al. (2019). Association of Magnetic Resonance Imaging and a 12-Gene Expression Assay with Breast Ductal Carcinoma in Situ Treatment. *JAMA Oncology*, *5*(7), 1036–1042. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6269

77. Marzouq Muhanna, A. & Floyd, M. J. (2019). A qualitative study to determine Kuwaiti Women's knowledge of breast cancer and barriers deterring attendance at mammography screening. *Radiography*, *25*(1), 65–71. W.B. Saunders Ltd. https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.10.003

78. McElfish, P. A., Su, L. J., Lee, J. Y., Runnells, G., Henry-Tillman, R. & Kadlubar, S. A. (2019). Mobile Mammography Screening as an Opportunity to Increase Access of Rural Women to Breast Cancer Research Studies. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, *13*. SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/1178223419876296

79. De Mil, R., Guillaume, E., Launay, L., Guittet, L., Dejardin, O., Bouvier, V. et al. (2019). Cost-Effectiveness Analysis of a Mobile Mammography Unit for Breast Cancer Screening to Reduce Geographic and Social Health Inequalities. *Value Health*, *22*(10), 1111–1118. https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.001

80. Møller, M. H., Lousdal, M. L., Kristiansen, I. S. & Støvring, H. (2019). Effect of organized mammography screening on breast cancer mortality: A population-based cohort study in Norway. *International Journal of Cancer*, *144*(4), 697–706. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.31832

81. Morrell, S., Gregory, M., Sexton, K., Wharton, J., Sharma, N. & Taylor, R. (2019). Absence of sustained breast cancer incidence inflation in a national mammography screening programme. *Journal of medical screening*, *26*(1), 26–34. NLM (Medline). https://doi.org/10.1177/0969141318775766

82. Napolitano, G., Lynge, E., Lillholm, M., Vejborg, I., van Gils, C. H., Nielsen, M. et al. (2019). Change in mammographic density across birth cohorts of Dutch breast cancer screening participants. *International Journal of Cancer*, *145*(11), 2954–2962. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.32210

83. Paulo, T. R. S., Rossi, F. E., Viezel, J., Tosello, G. T., Seidinger, S. C., Simões, R. R. et al. (2019). The impact of an exercise program on quality of life in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy: A randomized controlled trial. *Health and Quality of Life Outcomes*, *17*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12955-019-1090-4

84. Peisl, S., Zimmermann, S., Camey, B., Betticher, D. & Bouchardy, C. (2019). Comparison between opportunistic and organised breast cancer mammography screening in the Swiss canton of Fribourg. *BMC Cancer*, *19*(1), 469–469. BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5706-1

85. Pierre-Victor, D. & Pinsky, P. F. (2019). Association of Nonadherence to Cancer Screening Examinations with Mortality from Unrelated Causes: A Secondary Analysis of the PLCO Cancer Screening Trial. *JAMA Internal Medicine*, *179*(2), 196–203.

American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5982

86. Prange, A., Bokhof, B., Polzer, P., Tio, J., Radke, I., Heidinger, O. et al. (2019). Higher Detection Rates of Biologically Aggressive Breast Cancers in Mammography Screening than in the Biennial Interval. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*, *191*(2), 130–136. Georg Thieme Verlag. https://doi.org/10.1055/a-0657-3970

87. Roark, A. A., Dang, P. A., Niell, B. L., Halpern, E. F. & Lehman, C. D. (2019). Performance of screening breast MRI after negative full-field digital mammography versus after negative digital breast tomosynthesis in women at higher than average risk for breast cancer. *American Journal of Roentgenology*, *212*(2), 271–279. American Roentgen Ray Society. https://doi.org/10.2214/AJR.18.19916

88. Román, M., Hofvind, S., von Euler-Chelpin, M. & Castells, X. (2019). Long-term risk of screen-detected and interval breast cancer after false-positive results at mammography screening: joint analysis of three national cohorts. *British Journal of Cancer*, *120*(2), 269–275. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0358-5

89. Saadatmand, S., Geuzinge, H. A., Rutgers, E. J. T., Mann, R. M., de Roy van Zudewijn, D. B. W., Zonderland, H. M. et al. (2019). MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, *20*(8), 1136–1147. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30275-X

90. Schapira, M. M., Hubbard, R. A., Seitz, H. H., Conant, E. F., Schnall, M., Cappella, J. N. et al. (2019). The Impact of a Risk-Based Breast Cancer Screening Decision Aid on Initiation of Mammography Among Younger Women: Report of a Randomized Trial. *MDM Policy and Practice*, *4*(1). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/2381468318812889

91. Schreutelkamp, I. L., Kwee, R. M., Veekmans, P. & Adriaensen, M. E. A. P. M. (2019). Breast cancers missed by screening radiologists can be detected by reading

mammograms at a distance. *Irish Journal of Medical Science*, *188*(1), 289–293. Springer London. https://doi.org/10.1007/s11845-018-1828-8

92. Shen, L., Margolies, L. R., Rothstein, J. H., Fluder, E., McBride, R. & Sieh, W. (2019). Deep Learning to Improve Breast Cancer Detection on Screening Mammography. *Scientific Reports*, *9*. arXiv. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48995-4

93. Singh, D., Malila, N., Pitkäniemi, J. & Anttila, A. (2019). Cancer incidence and mortality patterns in women with breast symptoms in the mammography screening programme: A matched cohort analysis. *International Journal of Cancer*, *144*(12), 2928–2935. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.32035

94. Singh, D., Miettinen, J., Duffy, S., Malila, N., Pitkäniemi, J. & Anttila, A. (2019, April 2). Correction: Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: population-based matched cohort study (British Journal of Cancer, (2018), 119, 11, (1428-1435), 10.1038/s41416-018-0308-2). *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0417-6

95. Skaane, P., Bandos, A. I., Niklason, L. T., Sebuødegård, S., Østerås, B. H., Gullien, R. et al. (2019). Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: The Oslo tomosynthesis screening trial. *Radiology*, *291*(1), 23–30. Radiological Society of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182394

96. Steponaviciene, L., Briediene, R., Vanseviciute, R. & Smailyte, G. (2019). Trends in Breast Cancer Incidence and Stage Distribution Before and During the Introduction of the Mammography Screening Program in Lithuania. *Cancer Control*, *26*(1). SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/1073274818821096

97. Tabár, L., Dean, P. B., Chen, T. H. H., Yen, A. M. F., Chen, S. L. S., Fann, J. C. Y. et al. (2019). The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*,

125(4), 515–523. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cncr.31840

98. Taylor, R., Gregory, M., Sexton, K., Wharton, J., Sharma, N., Amoyal, G. et al. (2019). Breast cancer mortality and screening mammography in New Zealand: Incidence-based and aggregate analyses. *Journal of medical screening*, *26*(1), 35–43. NLM (Medline). https://doi.org/10.1177/0969141318776039

99. Théberge, I., Vandal, N., Guertin, M. H. & Perron, L. (2019). The mammography screening detection of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer according to women's characteristics: is it the same? *Breast Cancer Research and Treatment*, *174*(2), 525–535. Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/s10549-018-05095-7

100. Trocchi, P., Kuss, O., Kääb-Sanyal, V., Heidinger, O. & Stang, A. (2019). Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *European Journal of Epidemiology*, *34*(12), 1143–1150. Springer. https://doi.org/10.1007/s10654-019-00570-x

101. Waks, A. G. & Winer, E. P. (2019, Januar 22). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323

102. Williams, L. A., Casbas-Hernandez, P., Nichols, H. B., Tse, C. K., Allott, E. H., Carey, L. A. et al. (2019). Risk factors for Luminal A ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *PLoS ONE*, *14*(1). Public Library of Science. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211488. eCollection 2019

103. Yeom, Y. K., Chae, E. Y., Kim, H. H., Cha, J. H., Shin, H. J. & Choi, W. J. (2019). Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: Factors and causes associated with non-detection. *BMC Medical Imaging*, *19*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12880-018-0303-3

2020

104. Adami, H. O., Bretthauer, M. & Kalager, M. (2020). Assessment of cancer screening effectiveness in the era of screening programs. *European Journal of Epidemiology*, *35*(10), 891–897. Springer Science and Business Media B.V. https://doi.org/10.1007/s10654-020-00684-7

105. Baydoun, S. E., Yang, L., Xiong, J. & Fajardo, L. L. (2020). Characteristics of Invasive Breast Cancer Detected by Digital Breast Tomosynthesis on Screening and Diagnostic Mammograms. *Canadian Association of Radiologists Journal*. SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/0846537119888389

106. Bernardi, D., Gentilini, M. A., De Nisi, M., Pellegrini, M., Fantò, C., Valentini, M. et al. (2020). Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*, *50*, 135–140. Churchill Livingstone. https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.012

107. Cohen E.O., Weacer, O. O., Tso, H. H., Gerlach, K. E. & Leung, J. W. T. (2020). Breast Cancer Screening via Digital Mammography, Synthetic Mammography, and Tomosynthesis. *Am J Prev. Med.*, *58*(3), 470–472. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.09.016.

108. Dang, P. A., Wang, A., Senapati, G. M., Ip, I. K., Lacson, R., Khorasani, R. et al. (2020). Comparing tumor characteristics and rates of breast cancers detected by screening digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *American Journal of Roentgenology*, *214*(3), 701–706. American Roentgen Ray Society. https://doi.org/10.2214/AJR.18.21060

109. Dibden, A., Offman, J., Duffy, S. W. & Gabe, R. (2020, April 1). Worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer mortality. *Cancers*. MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cancers12040976

110. Dickerman, B. A., García-Albéniz, X., Logan, R. W., Denaxas, S. & Hernán, M.

A. (2020). Emulating a target trial in case-control designs: An application to statins and colorectal cancer. *International Journal of Epidemiology*, *49*(5), 1637–1646. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa144

111. Duffy, S. W., Tabár, L., Yen, A. M. F., Dean, P. B., Smith, R. A., Jonsson, H. et al. (2020). Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*, *126*(13), 2971–2979. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cncr.32859

112. Farr, D. E., Brandt, H. M., Adams, S. A., Haynes, V. E., Gibson, A. S., Jackson, D. D. et al. (2020). Examining Breast Cancer Screening Behavior Among Southern Black Women After the 2009 US Preventive Services Task Force Mammography Guideline Revisions. *Journal of Community Health*, *45*(1), 20–29. Springer. https://doi.org/10.1007/s10900-019-00697-8

113. Fritz, U. A. A., Pfaff, H., Roth, L., Swora, M. & Groβ, S. E. (2020). Influence of Sociodemographic Factors on Type of and Stage at Diagnosis in Breast Cancer. *Gesundheitswesen*, *82*(8–09), 684–690. Georg Thieme Verlag. https://doi.org/10.1055/a-0938-4111

114. García-Albéniz, X., Hernań, M. A., Logan, R. W., Price, M., Armstrong, K. & Hsu, J. (2020). Continuation of annual screening mammography and breast cancer mortality in women older than 70 years. *Annals of Internal Medicine*, *172*(6), 381–389. American College of Physicians. https://doi.org/10.7326/M18-1199

115. Giampietro, R. R., Cabral, M. V. G., Lima, S. A. M., Weber, S. A. T. & Dos Santos Nunes-Nogueira, V. (2020). Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports*, *10*(1), 7991–7991. NLM (Medline). https://doi.org/10.1038/s41598-020-64802-x

116. Hong, S., Song, S. Y., Park, B., Suh, M., Choi, K. S., Jung, S. E. et al. (2020). Effect of digital mammography for breast cancer screening: A comparative study of more than 8 million Korean women. *Radiology*, *294*(2), 247–255. Radiological Society

of North America Inc. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190951

117. Jansen, L., Holleczek, B.; Kraywinkel, K., Weberpals, J., Schröder, C. C., Eberle, A., Emrich, K., Kajüter, H., Katalanic, A., Kieschke, J., nennecke, A., Sirri, E., Heil, J., Schneeweiss, A. & Brenner, H. (2020). Divergent Patterns and Trends in Breast Cancer Incidence, Mortality and Survival Among Older Women

118. Katalinic, A., Eisemann, N., Kraywinkel, K., Noftz, M. R. & Hübner, J. (2020). Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International Journal of Cancer*, *147*(3), 709–718. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.32767

119. Kaucher, S., Khil, L., Kajüter, H., Becher, H., Reder, M., Kolip, P. et al. (2020). Breast cancer incidence and mammography screening among resettlers in Germany. *BMC Public Health*, *20*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12889-020-08534-7

120. Khil, L., Heidrich, J., Wellmann, I., Kääb-Sanyal, V., Weigel, S., Heindel, W. et al. (2020). Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: A prospective register-based study. *BMC Cancer*, *20*(1). BioMed Central Ltd. https://doi.org/10.1186/s12885-020-6646-5

121. Lameijer, J. R. C., Voogd, A. C., Pijnappel, R. M., Setz-Pels, W., Broeders, M. J., Tjan-Heijnen, V. C. G. et al. (2020). Delayed breast cancer diagnosis after repeated recall at biennial screening mammography: an observational follow-up study from the Netherlands. *British Journal of Cancer*, *123*(2), 325–332. Springer Nature. https://doi.org/10.1038/s41416-020-0870-2

122. Lousdal, M. L., Lash, T. L., Flanders, W. D., Brookhart, M. A., Kristiansen, I. S., Kalager, M. et al. (2020). Negative controls to detect uncontrolled confounding in observational studies of mammographic screening comparing participants and non-participants. *International journal of epidemiology*, *49*(3), 1032–1042. NLM (Medline). https://doi.org/10.1093/ije/dyaa029

123. Lynge, E., Beau, A. B., von Euler-Chelpin, M., Napolitano, G., Njor, S., Olsen,

A. H. et al. (2020). Breast cancer mortality and overdiagnosis after implementation of population-based screening in Denmark. *Breast Cancer Research and Treatment*, *184*(3), 891–899. Springer. https://doi.org/10.1007/s10549-020-05896-9

124. Mannu, G. S., Wang, Z., Broggio, J., Charman, J., Cheung, S., Kearins, O. et al. (2020). Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: Population based observational cohort study. *The BMJ*, *369*. BMJ Publishing Group. https://doi.org/10.1136/bmj.m1570

125. Mao; Z., Nyström, L. & Jonsson, H. (2020). Breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: Impact of length of screening interval on effectiveness of the program. *J Med Screen*. https://doi.org/10.1177/0969141320918283

126. Maringe, C., Benitez Majano, S., Exarchakou, A., Smith, M., Rachet, B., Belot, A. et al. (2020). Reflection on modern methods: Trial emulation in the presence of immortal-time bias. Assessing the benefit of major surgery for elderly lung cancer patients using observational data. *International Journal of Epidemiology*, *49*(5), 1719–1729. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa057

127. Niraula, S., Biswanger, N., Hu, P. Z., Lambert, P. & Decker, K. (2020). Incidence, Characteristics, and Outcomes of Interval Breast Cancers Compared With Screening-Detected Breast Cancers. *JAMA network open*, *3*(9), e2018179. NLM (Medline). https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18179

128. Van Ourti, T., O'Donnell, O., Koç, H., Fracheboud, J. & de Koning, H. J. (2020). Effect of screening mammography on breast cancer mortality: Quasi-experimental evidence from rollout of the Dutch population-based program with 17-year follow-up of a cohort. *International Journal of Cancer*, *146*(8), 2201–2208. Wiley-Liss Inc. https://doi.org/10.1002/ijc.32584

129. Shen, C.-T., Chen, F.-M. & Hsieh, H.-M. (2020). Effect of a national population-based breast cancer screening policy on participation in mammography and stage at

breast cancer diagnosis in Taiwan. *Health Policy*, *124*(4), 478–485. https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.02.006

130. Sprague, B. L., Coley, R. Y., Kerlikowske, K., Rauscher, G. H., Henderson, L. M., Onega, T. et al. (2020). Assessment of Radiologist Performance in Breast Cancer Screening Using Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography. *JAMA network open*, *3*(3), e201759. NLM (Medline). https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1759

131. Zielonke, N., Gini, A., Jansen, E. E. L., Anttila, A., Segnan, N., Ponti, A. et al. (2020). Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *European Journal of Cancer*, *127*, 191–206. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010

Referenzliste

Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisation. (2010). Grundsätze zum Umgang mit Forschungsdaten. Verfügbar unter folgender URL: https://gfzpublic.gfz-potsdam.de/rest/items/item_2949914_3/component/file_2949913/content (letzter Zugriff: 28.03.2021)

Andersson, T. M.-L., Rutherford M. J. & Humphreys, K. (2016). Assessment of lead-time bias in estimates of relative survival for breast cancer. Cancer Epidemiology, 46, 50-56.

Bundesgesetzblatt. (2018). Zulässigkeit der Anwendung von Röntgenstrahlung zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen(Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung–BrKrFrühErkV). Bundesgesetzblatt, 48 (I), 2660-2662.

Bundesministerium für Gesundheit. (2020). Ziel 8 - Aussagekräftige Qualitätsberichterstattung durch klinische Krebsregister. Verfügbar unter folgender URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-8.html (letzter Zugriff: 24.03.2021)

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU). (2018). Bekanntmachung der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 des Strahlenschutzgesetzes: Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie. BAnz, AT 16.12.2018 B4. Verfügbar unter folgender URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?2 (letzter Zugriff: 19.02.2021)

Czwikla; J., Giersiepen, K., Langner, I., Enders, D., Heinze, F., Rothgang, H., Haug, U., Zeeb, H. & Hense, H.W. (2018). A cohort study of mammography screening finds that comorbidity measures are insufficient for controlling selection bias. J Clin Epidemiol., 104, 1-7.

Duffy, S.W., Cuzick, J., Tabar, L., Chen, T.H.H., Yen, M.F. & Smith, R. (2002). Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. Appl Stat, 51, 235-243.

Duffy, S.W., Nagtegaal, I. D., Wallis, M., Cafferty, F. H., Houssami, N., Warwick, J., Allgood, P. C., Kearins, O., Tappenden, N., O'Sullivan, E. & Lawrence, G. (2008). Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. American Journal of Epidemiology, 168 (1), 98-104.

Fuhs, A., Bartholomäus, S., Heidinger, O. & Hense, H.W. (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(1), 60-67.

Gagnon, B., Mayo, N. E., Laurin, C., Hanley, J. A. & McDonald, N. (2006). Identification in administrative databases of women dying of breast cancer. J Clin Oncol, 24 (6), 856-862.

García-Albéniz, X., Hsu, J., Bretthauer, M., Hernán, M.A. (2017). Effectiveness of Screening Colonoscopy to Prevent Colorectal Cancer Among Medicare Beneficiaries Aged 70 to 79 Years: A Prospective Observational Study. Ann Intern Med., 166(1), 18-26.

García-Albéniz, X., Hernán, M.A., Logan, R.W., Price, M., Armstrong, K. & Hsu, J. (2020). Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. Ann Intern Med., 172 (6), 381-389.

Hanley, J. A. & Njor, S. H. (2018). Disaggregating the mortality reductions due to cancer screening: model-based estimates from population-based data. European Journal of Epidemiology, 33(5), 465-472.

Hense, H. W., Barlag, H., Bartholomäus, S., Giersiepen, K., Krähling, T., Langner, I. & Wellmann, I. (2017). Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen-Mammographie-Screening-Programm. Bundesamt für Strahlenschutz: Salzgitter.

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. (o.J.a). Entwicklung. Verfügbar unter folgender URL: https://www.imibe.de/institut/entwicklung/ (letzter Zugriff: 23.02.2021)

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. (o.J.b). Andreas Stang. Verfügbar unter folgender URL: https://imibe.de/institut/mitarbeiter/wissenschaft/stang.php (letzter Zugriff: 23.02.2021)

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. (o.J.c). Abteilungen des Instituts. Verfügbar unter folgender URL: https://www.imibe.de/forschung/arbeitsgruppen/ (letzter Zugriff: 23.02.2021)

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. (o.J.d). Forschungszentren am IMIBE. Verfügbar unter folgender URL: https://www.imibe.de/forschung/forschungszentren/ (letzter Zugriff: 23.02.2021)

Jansen, L., Holleczek, B.; Kraywinkel, K., Weberpals, J., Schröder, C. C., Eberle, A., Emrich, K., Kajüter, H., Katalanic, A., Kieschke, J., nennecke, A., Sirri, E., Heil, J., Schneeweiss, A. & Brenner, H. (2020). Divergent Patterns and Trends in Breast Cancer Incidence, Mortality and Survival Among Older Women in Germany and the United States. Cancers,12, 2419; doi:10.3390/cancers12092419.

Katalanic, A. (2004). Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 47(5), 422-428.

Khil, L., Heidrich, J., Wellmann, I., Kääb-Sanyal, V., Weigel. S., Heindel, W., Hense, H.-W. & Heidinger, O. (2020). Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. BMC Cancer, 20, 174.

Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. (o.J.). Unser Auftrag. Verfügbar unter folgender URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/das-lkr-nrw/unser-auftrag/ (letzter Zugriff: 22.12.2021)

Langner, I., Krieg, V., Heidinger, O., Hense H.W. & Zeeb, H. (2018). Enrichment of Claims Data with Official Causes of Death Using a Record Linkage with the Epidemiological Cancer Registry of North Rhine-Westphalia: Feasibility Study and Comparison of Procedures. Gesundheitswesen, 81(8-09), 629-635.

Langner, I., Ohlmeier, C., Haug, U., Hense, H.W., Czwikla, J. & Zeeb, H. (2019). Implementation of an algorithm for the identification of breast cancer deaths in German health insurance claims data: a validation study based on a record linkage with administrative mortality data. BMJ Open, 9(7).

Lousdal, M.L., Lash, T.L., Flanders, W.D., Brookhart, M.A., Kristiansen, I.S., Kalager, M. & Støvring, H. (2020). Negative controls to detect uncontrolled confounding in observational studies of mammographic screening comparing participants and non-participants. Int J Epidemiol., 49(3):1032-1042.

Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., Törnberg, S., Holland, R. & von Karsa, L. (2006). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Off. for Official Publ. of the Europ. Communities.

Poster, H. J. (1969). Die Kölner Phonetik. Ein Verfahren zur Identifizierung von Personennamen auf der Grundlage der Gestaltanalyse. IBM-Nachrichten,19, 925 - 931.

Sasieni, P. (2003). On the expected number of cancer deaths during follow-up of an initially cancer-free cohort. Epidemiology, 14(1), 108-110.

Schmidtmann, I., Sariyar, M., Borg, A., Gerold-Ay, A., Heidinger, O., Hense, H.-W., Krieg, V. & Hammer, G. P. (2016). Zur Güte des Record Linkage mit verschlüsselten Identitätsdaten in einem weitgehend automatisierten Krebsregister. GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 12 (1), 1-11.

Simbrich, A., Wellmann, I., Heidrich, J., Heidinger, O. & Hense, H.-W. (2016). Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. Cancer Epidemiol, 44, 44-51.

Spix, C., Berthold, F., Hero, B., Michaelis, J. & Schilling, F.H. (2016). Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. J Med Screen., 23 (1), 44-49.

Sweeney, L. (2002). K-Anonymität: A model for protection privacy. International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems, 10(05), pp. 557–570

Trocchi, P., Kuss, O., Kääb-Sanyal, V., Heidinger, O. & Stang, A. (2019). Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. European Journal of Epidemiology, *34* (12), 1143-1150.

Anlagen

Anlage 1: Systematischer Suchalgorithmus für die halbjährliche Literaturrecherche L
Anlage 2: Aufstellung der Treffen und Gespräche am Beispieljahr 2020 nach Quartalen LV
Anlage 3: Konfiguration des Dockersystems LXII
Anlage 4: Schnittstellen der DZS LXV
Anlage 5: Qualitätskontrolle der technischen Komponenten und IT-Sicherheit LXVII
Anlage 6: Modell der GKV-Daten (study protocol and supplement) LXXI
Anlage 7: Architektur-Schema KKR-Ansatz XCVI
Anlage 8: Datenbankstruktur für den Testlauf der Verknüpfung von KKR- und MSE-Daten .. C

Anlage 1: Systematischer Suchalgorithmus für die halbjährliche Literaturrecherche

((((breast[Title] OR breast'[Title] OR breast's[Title] OR breastaid[Title] OR breastas[Title] OR breastcan[Title] OR breastcancer[Title] OR breastcarcinoma[Title] OR breastcare[Title] OR breastcheck[Title] OR breastcolon[Title] OR breastconservation[Title] OR breastdefend[Title] OR breasted[Title] OR breastfed[Title] OR breastfeed[Title] OR breastfeeder[Title] OR breastfeeders[Title] OR breastfeeding[Title] OR breastfeeding'[Title] OR breastfeeding's[Title] OR breastfeedingbasics[Title] OR breastfeedings[Title] OR breastfeeds[Title] OR breastfriends[Title] OR breastfteeding[Title] OR breasting[Title] OR breastless[Title] OR breastlight[Title] OR breastlike[Title] OR breastmark[Title] OR breastmeat[Title] OR breastmilk[Title] OR breastmilk's[Title] OR breastmilker[Title] OR breastopia[Title] OR breastplate[Title] OR breastprs[Title] OR breastrial[Title] OR breasts[Title] OR breastscreen[Title] OR breastshields[Title] OR breastsleeping[Title] OR breaststroke[Title] OR breaststroker's[Title] OR breaststrokers[Title] OR breastsurganz[Title] OR breasttumour[Title]) AND ((cancer[Title] OR cancer'[Title] OR cancer's[Title] OR cancer1[Title] OR cancer2[Title] OR cancer3d[Title] OR cancer411[Title] OR cancera[Title] OR cancerassociated[Title] OR cancerated[Title] OR canceration[Title] OR cancerb[Title] OR cancerbackup[Title] OR cancerbacup[Title] OR cancerbiobank[Title] OR cancercare[Title] OR cancercell[Title] OR cancerchatcanada[Title] OR cancerchemotherapy[Title] OR cancercontribution[Title] OR cancerdagger[Title] OR cancerdr[Title] OR cancere[Title] OR canceremia[Title] OR cancereous[Title] OR cancerest[Title] OR cancereuse[Title] OR cancereux[Title] OR cancerf[Title] OR cancergazing[Title] OR cancergen[Title] OR cancergene[Title] OR cancergenes[Title] OR cancergenic[Title] OR cancerguides[Title] OR cancerhsp[Title] OR canceri[Title] OR cancericidal[Title] OR cancerides[Title] OR cancerification[Title] OR cancerigen[Title] OR cancerigenesis[Title] OR cancerigenic[Title] OR cancerigens[Title] OR cancerin[Title] OR cancerina[Title] OR cancerincidence[Title] OR cancerinstitute[Title] OR canceriological[Title] OR cancerisation[Title] OR cancerizable[Title] OR cancerization[Title] OR cancerization'[Title] OR cancerizations[Title] OR cancerized[Title] OR cancerkin[Title] OR

cancerlectindb[Title] OR cancerlectins[Title] OR cancerline[Title] OR cancerlink[Title] OR cancerlinq[Title] OR cancerlit[Title] OR cancerma[Title] OR cancermath[Title] OR cancermediated[Title] OR cancerness[Title] OR cancerness'[Title] OR cancernet[Title] OR cancernichibo[Title] OR cancero[Title] OR canceroblastic[Title] OR cancerocerebral[Title] OR cancerocidal[Title] OR canceroenic[Title] OR cancerof[Title] OR cancerogen[Title] OR cancerogenensis[Title] OR cancerogeneous[Title] OR cancerogenese[Title] OR cancerogenesis[Title] OR cancerogenetic[Title] OR cancerogenic[Title] OR cancerogenicity[Title] OR cancerogeniv[Title] OR cancerogenous[Title] OR cancerogens[Title] OR cancerogensis[Title] OR cancerogenus[Title] OR cancerolog'ia[Title] OR cancerologia[Title] OR cancerologic[Title] OR cancerological[Title] OR cancerologically[Title] OR cancerologie[Title] OR cancerologie'[Title] OR cancerologist[Title] OR cancerologists[Title] OR cancerology[Title] OR cancerolysin[Title] OR cancerolytic[Title] OR canceromatous[Title] OR cancerome[Title] OR cancerometastasis[Title] OR cancerometry[Title] OR canceromics[Title] OR canceromimetic[Title] OR cancerophobia[Title] OR cancerophobic[Title] OR canceropole[Title] OR canceropoles[Title] OR canceroses[Title] OR cancerosis[Title] OR cancerostasis[Title] OR cancerostatic[Title] OR cancerostatica[Title] OR cancerostatically[Title] OR cancerostatics[Title] OR cancerostatis[Title] OR cancerotoxic[Title] OR cancerous[Title] OR cancerous'[Title] OR cancerously[Title] OR cancerpaedia[Title] OR cancerpaedia'[Title] OR cancerpain[Title] OR cancerpatients[Title] OR cancerphobes[Title] OR cancerphobia[Title] OR cancerphobics[Title] OR cancerppd[Title] OR cancerprophylaxis[Title] OR cancerproview[Title] OR cancerr[Title] OR cancerrealism[Title] OR cancerregisterist[Title] OR cancerresource[Title] OR cancers[Title] OR cancers'[Title] OR cancerscope[Title] OR cancersdagger[Title] OR cancerspace[Title] OR cancerspecific[Title] OR cancertestis[Title] OR cancertherapy[Title] OR cancertrade[Title] OR cancervax[Title] OR cancerving[Title] OR cancervirus[Title] OR cancerwith[Title] OR cancerzap[Title]) OR (carcinoma[Title] OR carcinoma'[Title] OR carcinoma's[Title] OR carcinomaa[Title] OR carcinomacells[Title] OR carcinomaderived[Title] OR carcinomadouble[Title] OR carcinomae[Title] OR carcinomagenesis[Title] OR carcinomahcc[Title] OR carcinomahep[Title] OR carcinomai[Title]

OR carcinomain[Title] OR carcinomal[Title] OR carcinomalike[Title] OR carcinoman[Title] OR carcinomapatients[Title] OR carcinomas[Title] OR carcinomas'[Title] OR carcinomasarcoma[Title] OR carcinomasitu[Title] OR carcinomata[Title] OR carcinomatic[Title] OR carcinomatodes[Title] OR carcinomatoid[Title] OR carcinomatosa[Title] OR carcinomatose[Title] OR carcinomatoses[Title] OR carcinomatosis[Title] OR carcinomatosis'[Title] OR carcinomatosisapropos[Title] OR carcinomatosum[Title] OR carcinomatous[Title] OR carcinomatousis[Title] OR carcinomatously[Title] OR carcinomatus[Title] OR carcinomatusum[Title] OR carcinomaxanti[Title]) OR (tumor[Title] OR tumor'[Title] OR tumor's[Title] OR tumora[Title] OR tumoractivated[Title] OR tumorae[Title] OR tumoraffin[Title] OR tumoragenecity[Title] OR tumoral[Title] OR tumoralis[Title] OR tumorally[Title] OR tumorangiogenesis[Title] OR tumorantigens[Title] OR tumorassociated[Title] OR tumoration[Title] OR tumorations[Title] OR tumorbank[Title] OR tumorbearing[Title] OR tumorbiogenesis[Title] OR tumorbiologic[Title] OR tumorbiological[Title] OR tumorbiology[Title] OR tumorboost[Title] OR tumorcell[Title] OR tumorchemosensitivity[Title] OR tumorcidal[Title] OR tumorcide[Title] OR tumorcytogenetics[Title] OR tumorcytotoxic[Title] OR tumordagger[Title] OR tumorderived[Title] OR tumore[Title] OR tumorectomies[Title] OR tumorectomy[Title] OR tumored[Title] OR tumoren[Title] OR tumores[Title] OR tumoret[Title] OR tumorette[Title] OR tumorettes[Title] OR tumorforming[Title] OR tumorfree[Title] OR tumorgenecity[Title] OR tumorgenesis[Title] OR tumorgenic[Title] OR tumorgenicity[Title] OR tumorgeniesis[Title] OR tumorgenom[Title] OR tumorgrading[Title] OR tumorgraft[Title] OR tumorgraft'[Title] OR tumorgrafts[Title] OR tumorgrafts'[Title] OR tumorgrowth[Title] OR tumorhead[Title] OR tumorhope[Title] OR tumorhost[Title] OR tumori[Title] OR tumoribus[Title] OR tumoric[Title] OR tumoricidal[Title] OR tumoricide[Title] OR tumoriform[Title] OR tumoriformis[Title] OR tumorigen[Title] OR tumorigencity[Title] OR tumorigenecity[Title] OR tumorigenensis[Title] OR tumorigeneses[Title] OR tumorigenesis[Title] OR tumorigenesis'[Title] OR tumorigenesity[Title] OR tumorigenetic[Title] OR tumorigenic[Title] OR tumorigenicities[Title] OR tumorigenicity[Title] OR tumorigenisis[Title] OR tumorigenity[Title] OR tumorigens[Title]

OR tumorigensis[Title] OR tumorigesis[Title] OR tumorilysin[Title] OR tumorin[Title] OR tumorinducing[Title] OR tumorinduction[Title] OR tumorinfiltrating[Title] OR tumoringenicity[Title] OR tumorinhibiting[Title] OR tumorinhibitory[Title] OR tumorinitiating[Title] OR tumorinvasion[Title] OR tumoris[Title] OR tumoristatic[Title] OR tumoritoxic[Title] OR tumoritropic[Title] OR tumorization[Title] OR tumorkines[Title] OR tumorlet[Title] OR tumorlet'[Title] OR tumorlets[Title] OR tumorlia[Title] OR tumorlike[Title] OR tumorlocalizing[Title] OR tumorlysis[Title] OR tumorlytic[Title] OR tumormarker[Title] OR tumormarkers[Title] OR tumormetric[Title] OR tumorml[Title] OR tumornecrosis[Title] OR tumorocidal[Title] OR tumorogenesis[Title] OR tumorogenic[Title] OR tumorogenicity[Title] OR tumorography[Title] OR tumoroid[Title] OR tumoroids[Title] OR tumorolytic[Title] OR tumorons[Title] OR tumoropathy[Title] OR tumorophilic[Title] OR tumorospheres[Title] OR tumorostatic[Title] OR tumorotrophic[Title] OR tumorotropic[Title] OR tumorous[Title] OR tumorpromoter[Title] OR tumorpromoting[Title] OR tumorpromotion[Title] OR tumorr[Title] OR tumorradicality[Title] OR tumorresection[Title] OR tumors[Title] OR tumors'[Title] OR tumors's[Title] OR tumors1[Title] OR tumorscanning[Title] OR tumorsimulating[Title] OR tumorsin[Title] OR tumorsize[Title] OR tumorsof[Title] OR tumorspecific[Title] OR tumorsphere[Title] OR tumorspheres[Title] OR tumorsuppressor[Title] OR tumorsuspected[Title] OR tumortherapie[Title] OR tumortracer[Title] OR tumortragenden[Title] OR tumortropic[Title] OR tumorts[Title] OR tumorum[Title] OR tumoruous[Title] OR tumorurs[Title] OR tumorus[Title] OR tumorvirus[Title] OR tumorviruses[Title]) OR (tumour[Title] OR tumour'[Title] OR tumour''[Title] OR tumour's[Title] OR tumoural[Title] OR tumouran[Title] OR tumourbearing[Title] OR tumourcidal[Title] OR tumourectomy[Title] OR tumourettes[Title] OR tumourgenesis[Title] OR tumourgenic[Title] OR tumourgenicity[Title] OR tumouricidal[Title] OR tumouriet[Title] OR tumourigenesis[Title] OR tumourigenic[Title] OR tumourigenicity[Title] OR tumourinduction[Title] OR tumouristatic[Title] OR tumourless[Title] OR tumourlet[Title] OR tumourlets[Title] OR tumourmesothelial[Title] OR tumourof[Title] OR tumourogenesis[Title] OR tumourogenicity[Title] OR tumourolytic[Title] OR tumourous[Title] OR tumourrelated[Title] OR tumourresection[Title] OR tumours[Title] OR tumours'[Title] OR

tumours6[Title] OR tumoursphere[Title] OR tumourspheres[Title])))) AND (screening[Title] OR screening'[Title] OR screening's[Title] OR screening1[Title] OR screeningitis[Title] OR screeningitis'[Title] OR screeninglegal[Title] OR screenings[Title] OR screeningsinstrument[Title] OR screeningtest[Title])) AND (mammograghic[Title] OR mammogram[Title] OR mammogram'[Title] OR mammograms[Title] OR mammograph[Title] OR mammographer[Title] OR mammographer's[Title] OR mammographers[Title] OR mammographers'[Title] OR mammographic[Title] OR mammographical[Title] OR mammographically[Title] OR mammographicum[Title] OR mammographie[Title] OR mammographies[Title] OR mammographs[Title] OR mammography[Title] OR mammography's[Title] OR mammographycally[Title] OR mammographylike[Title] OR mammogrid[Title] OR mammogrphy[Title])) AND ("2019/26/06"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Anlage 2: Aufstellung der Treffen und Gespräche am Beispieljahr 2020 nach Quartalen

I/2020

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Telefonat	07.01.2020	GU, BfS	Rückfragen zum Jahresbericht
Telefonat	08.01.2020	GU, BfS	Abschluss HS I, Durchführung einer HS II
Bremen (BIPS)	27.01.2020	GU, SOCIUM, BIPS	Wissenschaftliches Treffen
Bremen (BIPS)	27.01.2020	GU, SOCIUM, BIPS, LKR NRW	Quartalstreffen
Telko	30.01.2020	GU, BfS	Abschluss HS I, Durchführung einer HS II
Münster	04.02.2020	GU, LKR NRW	Schnittstelle DZS-ES
Telko	04.02.2020	GU, LKR NRW	kDZS und mDZS
Telko	07.02.2020	GU, BIPS, SOCIUM, LKR NRW	Planung des weiteren Vorgehens und eines Treffens zum Modellprojekt
Berlin	22.02.2020	GU, ADT, KKR Sachsen-Anhalt	Möglichkeiten und Ausgestaltung weiterer Arbeiten
Münster	27.02.2020	GU, Referenzzentrum Mammographie MS	Möglichkeiten und Ausgestaltung weiterer Arbeiten
Telko	04.03.2020	GU, BfS	Austausch über aktuell relevante Themen
Telko	10.03.2020	GU, LKR	Inhaltliche Ausrichtung des LKR und Zusammenarbeit mit dem GU in der HS-II
Telko	25.03.2020	GU, BfS	Austausch über aktuell relevante Themen

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Telko	30.03.2020	GU, BIPS, SOCIUM	Datenaudit

II/2020

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Videokonferenz	08.04.2020	GU, ADT, KKR Sachsen-Anhalt	Pilotierung des Modellprojektes: Planung des weiteren Vorgehens
Telko	09.04.2020	BfS	Austausch über aktuelle Themen
Telko	15.04.2020	GU, BIPS, SOCIUM	Datenaudit
Videokonferenz	20.04.2020	GU, Referenzzentrum, Hans-Werner Hense, Laura Khil	Präsentation des aktuellen Projektstandes, Austausch über relevante Arbeiten
Telko	22.04.2020	GU, BIPS	Datenaudit
Telko	22.04.2020	GU, LKR NRW	Datennutzung: Bildung eines Gremiums
Telko	23.04.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen
Telko	28.04.2020	GU, BfS	Vorbereitung der Teilnahme am Quartalstreffen
Videokonferenz	29.04.2020	GU, BfS	Vorbereitung der Teilnahme am Quartalstreffen
Telko	30.04.2020	GU, BfS, BIPS, LKR NRW	Datenaudits
Videokonferenz	05.05.2020	GU, BIPS, SOCIUM, LKR NRW, zeitweise: BfS und IMIBE	Quartalstreffen (inkl. Austausch zum anstehenden Datenaudit)
Telko	07.05.2020	GU, BfS	Nachbesprechung des Quartalstreffens und

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
			Austausch über aktuelle Themen und Handlungserfordernisse
Videokonferenz	13.05.2020	GU, LKR NRW, Hans-Werner Hense	Kurzfristige Terminverschiebung (s. 29.05.2020)
Telko	28.05.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen
Bochum	29.05.2020	GU, LKR NRW	Inhaltliche Rolle des LKR NRW in der anvisierten HS-II (Nachholtermin für den 13.05.2020)
Videokonferenz	02.06.2020	GU, BIPS, SOCIUM, LKR NRW, BfS	Wissenschaftliches Treffen
Telko und Videokonferenz	05.06.2020	GU, LKR NRW	Datennutzung (Möglichkeiten und Gremiumsbildung), PSD
Videokonferenz	09.06.2020	GU, LKR NRW	PSD
Telko	24.06.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen

III/2020

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Videokonferenz	01.07.2020	GU, BIPS, SOCIUM, BfS, IMIBE	Audit
Telko	15.07.2020	GU, Datenschutz und Rechtsabteilung	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit, Verpflichtung der Schlüsselempfänger
Videokonferenz	23.07.2020	GU, ADT, KKR Sachsen-Anhalt	Pilotierung des Modellprojektes: Aktueller Stand und

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
			Planung des weiteren Vorgehens
Telefonat	28.07.2020	GU, IMIBE	Audit
Telko	30.07.2020	GU, Datenschutz und Rechtsabteilung	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit, Verpflichtung der Schlüsselempfänger
Telko	31.07.2020	GU, Datenschutz und Rechtsabteilung	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit, Verpflichtung der Schlüsselempfänger
Telko	11.08.2020	GU, Datenschutz und Rechtsabteilung	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit, Verpflichtung der Schlüsselempfänger
Videokonferenz	11.08.2020	GU, ADT, KKR Sachsen-Anhalt	Kurzfristige Absage der ADT und des KKR Sachsen-Anhalt
Videokonferenz	12.08.2020	GU, ADT, KKR Sachsen-Anhalt	Pilotierung des Modellprojektes: Aktueller Stand und Planung des weiteren Vorgehens
Telko	13.08.2020	GU, BfS (zu Beginn: LKR NRW)	Austausch über aktuelle Themen und Beantwortung von LKR NRW-spezifischen Fragen
Videokonferenz	26.08.2020	GU, BIPS, SOCIUM, ADT, LKR NRW	Quartalstreffen
Videokonferenz	27.08.2020	GU, BIPS, SOCIUM, LKR NRW	Wissenschaftliches Treffen

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Telefonat	02.09.2020	GU, IMIBE	Vorbereitung Audit
Videokonferenz	04.09.2020	GU, IMIBE, BfS, SOCIUM	Audit des UA SOCIUM
Videokonferenz	08.09.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen
Treffen	15.09.2020	GU, UKM-Datenschutzbeauftragter	Klärung projektspezifischer Fragen zum Datenschutz
Videokonferenz	16.09.2020	GU, IMIBE, BfS	Audit des GU
Videokonferenz	17.09.2020	GU, IMIBE, BfS, BIPS	Audit des UA BIPS
Videokonferenz	21.09.2020	GU, IMIBE, BfS, LKR NRW, ZTG, KV-IT	Audit des UA LKR NRW
Videokonferenz	21.09.2020	GU, BfS, ADT	Modell klinischer Krebsregisterdaten
Telko	22.09.2020	GU, BIPS, SOCIUM	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit, Audit
Telko	30.09.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen

IV/2020

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Telko	02.10.2020	GU, LKR NRW	Finanzmittel
Treffen	06.10.2020	GU, LKR NRW	Auswertungen im bevölkerungsbasierten Modell
Telko	08.10.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen
Telko	08.10.2020	GU, BIPS	Audit
Videokonferenz+Telko	09.10.2020	GU, ADT	Besprechung ausstehender Arbeiten
Telefonat	13.10.2020	GU, BfS	Abschluss der HS I
Videokonferenz	15.10.2020	GU, BIPS, SOCIUM, LKR NRW	Austausch über aktuelle Themen (u.a. Audit, Abschluss HS I, Datennutzungsübergangsgremium, Genehmigungen)
Videokonferenz	20.10.2020	GU, Steuerungsgremium	Aktueller Umsetzungsstand, Ausgestaltungsmöglichkeiten der anvisierten HS II
Videokonferenz	03.11.2020	GU, LKR NRW	Teildatenlieferungen des UA LKR NRW
Telko	09.11.2020	GU, BfS	Audit
Videokonferenz	09.11.2020	GU, SOCIUM, BIPS, LKR NRW, ADT, BfS	Quartalstreffen
Videokonferenz	24.11.2020	GU, SOCIUM, BIPS, LKR NRW, BfS	Wissenschaftliches Treffen und Datenschutzschulung
Telko	25.11.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen
Telko	30.11.2020	GU, BIPS	Vereinbarung zur gemeinsamen Verantwortlichkeit
Videokonferenz	03.12.2020	GU, LKR NRW	Auswertungen im bevölkerungsbasierten Modell
Videokonferenz	03.12.2020	GU, BIPS, LKR NRW, Steuerungsgremium, wissenschaftlicher Beirat	Abschluss HS I, Ausgestaltungsmöglichkeiten der anvisierten HS II
Telko	17.12.2020	GU, BfS	Austausch über aktuelle Themen

Ort	Datum	Beteiligte	Inhalt
Videokonferenz	17.12.2020	GU, LKR NRW	Auswertungen und weitere Zusammenarbeit im bevölkerungsbasierten Modell
Videokonferenz	18.12.2020	GU, SOCIUM, BIPS	Wissenschaftliches Treffen (kassenbasiertes Modell)
Videokonferenz	22.12.2020	GU, Datenschutz	Verarbeitung personenbezogener Daten

Anlage 3: Konfiguration des Dockersystems

Das System besteht aus zwei Docker-Container, die in einem Docker-Netzwerk zusammengefasst und über Netzwerk-Aliase und Ip zu erreichen sind.

1. PostgreSQL:
    - Version: 11.2
    - Network Names:
        - dccdb
        - dcckkdb
    - geöffneter Port: 25432:5432
    - Die Daten werden in einem Verzeichnis abgelegt, das beim ersten Start über die Umgebungsvariable „DCC_POSTGRES_DATA_DIR“ dem System bekannt gegeben wird.
2. Payara Server:
    - Version: 4.181
    - Network Name: secunym-dcc-server
    - geöffnete Ports
        - 38080:8080 : HTTP (Nur interne Zwecke)
        - 38181:8181 : HTTPS
        - 39009:9009 : Java Debugger (Nur interne Zwecke)
        - 34848:4848 : Administrationsportal Payara, (Nur interne Zwecke) Nach Gebrauch in der ufw-Firewall deaktivieren.

- Die Log-Dateien werden in einem Verzeichnis abgelegt, das beim ersten Start über die Umgebungsvariable „DCC_LOGFILE_FOLDER“ dem System bekannt gegeben wird.

3. Docker Network:
   - Name : SecuNym-Network-DCC
   - IP Range: 172.121.0.0/24

Applikationsserver

Auf dem Server ist Ubuntu in der Server Version installiert. Folgend die Versionen der konfigurierten Software:

1. Ubuntu 18.04.4 LTS
2. Docker 19.03.8
3. ufw Firewall 0.36
4. OpenSSH 7.6p1 Ubuntu-4ubuntu0.3
5. OpenSSL 1.0.2n

Folgend Ports sind in der ufw Firewall jeweils für IPv4 und IPv6 geöffnet:

1. 22433: SSH
2. 38080: HTTPS
3. 38181: HTTP
4. 39009: Java Debugging
5. 34848: Administrationsportal Payara.

Der SSH Server (sshd) ist so konfiguriert, dass ein root Login nicht möglich ist und ein Benutzer sich nur über Private/Public-Key authentifizieren kann.

Anlage 4: Schnittstellen der DZS

Die DZS (SecuNym-DCC-Web) hat drei Schnittstellen, die durch die drei folgenden Softwarekomponenten miteinander kommunizieren können:

- PSD (indirekt)
- Client der DZS (SecuNym-DCC-Client)
- Webanwendung der ES (SecuNym-ES)
-

Schnittstelle zwischen SecuNym-PSS-Web und SecuNym-DCC-Web

Name der Methode:	**REST-Methode:**
Get all DCC package infos	GET
Get DCC package by ID	GET
Delete DCC package by ID	DELETE
Get DCC package info by ID	GET

Anmerkung: Der Tabelle können Namen der Schnittstellen und der dazugehörigen REST-Methode entnommen werden. Für weitere Informationen ist die technische Spezifikation von Bedeutung, die in kontinuierlicher Erweiterung ist.

Schnittstellen der DZS

Aufgrund des Umfangs ist eine vollständige Auflistung der Schnittstellen nicht möglich, sodass auf die technische Spezifikation verwiesen werden muss. Nähere Informationen können beim UA LKR NRW erfragt werden.

Schnittstelle zwischen SecuNym-ES und SecuNym-DCC-Web

Name der Methode:	**REST-Methode:**
Get Information Package	GET
Get Anonymization Package	GET
Delete Package By ID	POST
Reset Download Process	POST

Anmerkung: Der Tabelle können Namen der Schnittstellen und der dazugehörigen REST-Methode entnommen werden. Für weitere Informationen ist die technische Spezifikation von Bedeutung, die in kontinuierlicher Erweiterung ist.

Anlage 5: Qualitätskontrolle der technischen Komponenten und IT-Sicherheit

Qualitätskontrollen

UA LKR NRW – Software-Entwicklung:

- Automatisierte Tests nach gängiger Softwareentwicklung
    - Unit-Tests für einzelne Logik beinhaltende Methoden
    - Integration-Tests für Datenbankoperationen
    - End-To-End-Tests zur Verifizierung der Einzelprozessabläufe
    - System-Tests zur Verifizierung der Schnittstellen und dessen Responses
    - System-Test zur Verifizierung der eingesetzten Kryptoverfahren von SecuNym-RT, über PSD und DZS bis hin zur ES
        - Dabei wurden innerhalb der DZS alle angewandten Prozesse aus der rDZS einzeln betrachtet (Import und Entpacken, Record Linkage, Best-Of-Selektion und Anonymisierung) und nach Durchführung des Prozessschrittes jeweils die Verschlüsselung getestet
        - Nutzung von Pipelines zur automatisierten Prüfung des Systems und Fehler-Reporting während der Entwicklungsprozesse
- Nutzung von Pipelines zur automatisierten Prüfung des Systems und Fehlerreport während der Entwicklungsprozesse
- Lastentests mit Datenmengen über zwei Mio. Meldungen pro Meldungstyp zur Prüfung der Prozessstabilität
- Agiles Projektmanagement nach Scrum
    - Beschreibung von einzelnen Entwicklungsmodulen durch Tickets
    - Aufstellung von Akzeptanzkriterien für jeweilige Aufgaben
    - Code-Review durch zweiten Softwareentwickler
    - Dokumentation der Umsetzung innerhalb von Tickets

- Nutzung von State-Of-The-Art Codewriting Styles
    - Clean Code Paradigmen nach Robert C. Martin
    - Code-Refactoring
    - Aktualisierung und Überarbeitung von alten Code
    - Nach Möglichkeit: Umsetzung von Test-Driven Development

KV-IT – PSD:

- Nutzung neuster Serverbetriebssysteme
- Regelmäßige Systemupdates

ZTG – DZS:

- Nutzung neuster Serverbetriebssysteme
- Regelmäßige Systemupdates

IT-Sicherheit

UA LKR NRW – Software-Entwicklung:

- Code-Reviews und Kontrolle hinsichtlich Einhaltung gängiger Praxis der Softwareentwicklung
- Implementierung von:
    - Gruppen- und rollenbasierten Rechten
    - Nutzerauthentifizierung und Rechteprüfung bei Anstoß von Prozessen
    - Verschlüsselung der Nutzungsdaten nach Standards des BfDI
    - Absicherung der Kommunikationswege durch SSL-Verschlüsselung

- Verwendung von entsprechenden Bibliotheken

KV-IT – PSD:

- Bereitstellung des Servers im gesicherten Netz
- Firewall mit expliziter Portfreigabe
- Kein direkter Netzzugriff von außen
- Proxyverwendung für Weiterleitung an entsprechenden Service
- Separate Nutzerauthentifizierung am Server
- Hardware Sicherung durch separate Zugriffskontrolle
- Passwortverwaltung für zu betreibende Instanz

ZTG – DZS:

- Bereitstellung des Servers im gesicherten Netz
- Firewall mit expliziter Portfreigabe
- Kein direkter Netzzugriff von außen
- Proxyverwendung für Weiterleitung an entsprechenden Service
- Separate Nutzerauthentifizierung am Server
- Hardware-Sicherung durch separate Zugriffskontrolle
- Passwortverwaltung für zu betreibende Instanz
- Alle oben benannten Punkte sind innerhalb eines Auftragsverarbeitungsvertrags schriftlich festgehalten

Ergänzende Informationen

- Sämtliche Prozesse, die innerhalb des Softwarepakets SecuNym implementiert wurden, sind in Anlehnung an verifizierte Prozesse des UA LKR NRW geschrieben worden. Dies beinhaltet den PSD bei der KV-IT GmbH sowie die eingebauten Prozesse auf Seite der DZS (mit Ausnahme der Anonymisierung).

- Ein Nachweis über die Auditierung des probabilistischen Record Linkages vom UA LKR NRW ist auf der Webseite des UA LKR NRW zu finden. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/EKR_NRW_Evaluation_Abschlussbericht_2009-06-11.pdf (letzter Zugriff: 06.04.2021).
- Der Prozess des Best-Of ist in technischer Anlehnung an das klinische Best-Of des UA LKR NRW mit der zugehörigen Abwandlung umgesetzt worden.
- Das Prozessverfahren zur k- & l-Anonymisierung ist nach Beschreibung bestehender Umsetzungsstrategien und Algorithmen erfolgt.
- Die Umsetzung des SecuNym-RT-Clients ist auf Basis des aktuell gültigen Datenschutzkonzeptes des ZEBra-Ressortforschungsvorhabens durchgeführt worden und erfüllt die jeweiligen Kryptographiebestimmungen, die innerhalb des Konzeptes definiert wurden.
- SecuNym-ES wird als Webanwendung nach aktuellen Stand der Technik umgesetzt und erfüllt die mit Ausnahme der weiteren Aggregation von Merkmalen notwendigen Prozesse, die innerhalb des Datenschutzkonzeptes beschrieben sind.

Anlage 6: Modell der GKV-Daten (study protocol and supplement)

Title: Effectiveness of mammography screening on breast cancer mortality – a study protocol for emulation of target trials with German health claims data

Authors and affiliations: Malte Braitmaier[1], Bianca Kollhorst[1], Miriam Heinig[2], Ingo Langner[2], Jonas Czwikla[3], Franziska Heinze[3], Laura Buschmann[4], Xabiér García Albéniz[5,6], Hans-Werner Hense[4], André Karch[4], Hajo Zeeb[7,8], Ulrike Haug[2,8], Vanessa Didelez[1,9]

1 Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany

2 Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany

3 SOCIUM Research Center on Inequality and Social Policy, University of Bremen, Bremen, Germany

4 Institute for Epidemiology and Social Medicine, Faculty of Medicine, Westfälische Wilhelms University of Münster, Münster, Germany

5 Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

6 RTI Health Solutions, Barcelona, Spain

7 Department of Prevention and Evaluation, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany

8 Faculty of Human and Health Sciences, University of Bremen, Bremen, Germany

9 Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Germany

Corresponding author:

Prof. Dr. Vanessa Didelez

Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS

Department of Biometry and Data Management

Achterstraße 30, 28359 Bremen, Germany

Phone: +49-421-56939; Fax: +49-421-56941

E-Mail: didelez@leibniz-bips.de

Word count: 4533 words (main manuscript), 278 (abstract), 1 table, 1 figure, 1 supplemental file

Keywords: emulated target trials, cancer screening, effectiveness, claims data

ABSTRACT

Introduction: The efficacy of mammography screening in reducing breast cancer mortality has been demonstrated in randomized trials. However, treatment options - and hence prognosis - for advanced tumour stages as well as mammography techniques have considerably improved since completion of these trials. Consequently, the effectiveness of mammography screening under current conditions is unclear and somewhat controversial. The German mammography screening programme (MSP), an organized population-based screening programme, was gradually introduced between 2005 and 2008 and achieved nation-wide coverage in 2009. Here we describe in detail a study protocol for investigating the effectiveness of the German MSP in reducing breast cancer mortality in women aged 50 to 69 years based on health claims data. Specifically, the proposed study aims at estimating per-protocol effects of several screening strategies on cumulative breast cancer mortality over the available follow-up.

Methods and analysis: We will use claims data from five statutory health insurance providers in Germany, with information on approximately 37.6 million individuals. To estimate the effectiveness of the MSP, hypothetical target trials will be emulated across time. Specifically, the primary contrast will be in terms of the cumulative incidence comparing the screening strategies of “never screen” versus “regular screening as intended by the MSP”.

Ethics and dissemination: In Germany, the utilization of health insurance data for scientific research is regulated by the Code of Social Law. All involved health insurance providers as well as the responsible authorities approved the use of health care claims data for this study. The Ethics Committee of the University of Bremen determined that studies based on claims data are exempt from institutional review board review. The findings of the proposed study will be published in peer-reviewed journals.

STRENGHTS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- An updated assessment of mammography screening is relevant because treatment options and prognosis for advanced breast cancer stages and imaging techniques have changed considerably since randomized trials were completed.
- High generalizability of our results to the German population, compared to randomized trials, is ensured by a large data source without volunteer bias.

- The effectiveness of breast cancer screening can only be assessed after many years of follow-up and requires a large sample size. Therefore, our prospective health care claims database, starting in 2004 and covering over a decade of longitudinal data, are especially suited for the research question.
- Our emulated target trial approach eliminates avoidable sources of bias, especially time-related biases. However, as always with observational data, residual bias cannot be ruled out.

INTRODUCTION

Background

Mammography screening aims at reducing breast cancer mortality through early diagnosis of asymptomatic, early-stage cancers[1]. The treatment prognosis of breast cancer improves considerably when diagnosed at an early stage[2]. Several randomized clinical trials were conducted in the second half of the last century demonstrating a reduction in breast cancer mortality due to screening[3]. In parallel to screening efforts increasing world-wide, novel treatment options for advanced breast cancer stages have also been introduced over the last two decades with considerably better survival rates. Consequently, the reduction in breast cancer mortality due to screening might be lower if trials were conducted nowadays. At the same time, mammography techniques have also improved such that the present sensitivity of imaging techniques may plausibly have resulted in an increased screening effectiveness compared to the earlier trials. Accordingly, the decline in breast cancer mortality observed in many countries over the past decades is assumed to have several reasons and it is unclear how much of it is due to the present routine screening programmes[4].

In Germany, an organized mammography screening programme (MSP) was introduced from 2005-2008, achieving nation-wide coverage in 2009. All women aged 50 to 69 years, with German residency, are centrally invited by mail to attend screening at one of the 94 certified mammography screening units every two years[1]. Information on whether and when invitations were issued is not available due to data protection reasons; screening attendance, however, can be identified using specific health insurance claims codes.

Objectives

The proposed study will estimate the effects of different participation strategies in the German mammography screening programme on breast cancer mortality in women aged 50 to 69 at baseline. Specifically, three screening strategies will be compared: 1) Never screening 2) Screening at least at baseline, with free choice whether to undergo screening afterwards 3) Screening at baseline and then regularly every two years.

Two primary research questions will be addressed:

Research question 1: Does the German MSP reduce breast cancer mortality in the population of all eligible women?

Research question 2: Does the German MSP reduce breast cancer mortality in the subgroup of screening-affine women?

While question 1 addresses the ideal situation that all those eligible participate, question 2 is relevant as it concerns those women, who are most likely to actually participate in the MSP. Both are regarded as primary research questions.

For each research question we will consider the following two contrasts:

- Primary contrast: Strategy 1 (never screened) versus strategy 3 (regular screening).
- Secondary contrast: Strategy 1 versus strategy 2 (screening at baseline)

Specifically, in view of competing events, we will assess the direct effect of the strategies in the primary analysis. The primary contrast reflects the original intention of the MSP, and is relevant to the individual women who can decide whether to participate and adhere to the programme or not. The second contrast addresses the effect of offering the MSP under the practical reality of possible non-adherence; it is therefore also relevant to public health decision makers.

METHODS AND ANALYSIS

Description of data sources

The German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) and the BARMER data warehouse (DWH) will be the main data sources for this study. Breast cancer deaths will be identified via an algorithm based on available claims codes[5]. In addition, official cause of death records will be made available from the state cancer registries of North Rhine-Westphalia, Bavaria, and Lower Saxony. GePaRD comprises health care claims data from four German statutory health insurance (SHI) providers, with data on approximately 25 million individuals who were insured with one of the participating SHI providers between 2004 and 2017. GePaRD contains basic demographic data, outpatient drug prescriptions and in- and outpatient operations, procedures, and diagnoses. Some information on outpatient diagnosis is only recorded on a quarterly basis. Interruptions in insurance coverage are very rare in the observed age group[6]. The BARMER DWH (Czwikla et al. 2019) covers approximately 12.6 million individuals who were insured with BARMER between 2006 and 2017. GePaRD and BARMER data will be analysed separately due to data protection reasons.

All data starting in 2004 for GePaRD and 2006 for BARMER up to and including 2018 will be used for this study.

Study design

To address the research question, we use a target trial emulation approach[7]. Observational studies might suffer not only from bias due to unmeasured confounding, but also from time-related or selection biases due to deviation from basic principles of study design. Specifying an ideal, randomized trial (the target trial) helps to avoid or reduce such "self-inflicted" biases[8]. For our proposed mammography study, the protocol of the hypothetical target trial and its emulation with observational health care claims data is described in Table 1. Multiple consecutive trials will be emulated, with one trial starting on the first day of each calendar quarter, to make full use of the longitudinal database and maximise statistical efficiency. The time unit in which eligibility criteria will be assessed is calendar quarters because outpatient diagnoses are only available quarterly in both data sources. Eligibility criteria will be assessed at the baseline of each emulated trial. Note that a woman may qualify for multiple trials (starting in different quarters) in which case her individual data is copied (or "cloned") and included in every trial for which she is eligible. Furthermore, a woman might comply with more than one screening strategy. Again, information from this woman will be copied and one clone will be assigned to each treatment strategy she complies with. Hence one person can contribute to several trials, to which we refer as "person-trials". Data from all emulated person-trials in the respective data source will be pooled and analysed jointly. The respective analysis dataset will then contain information on m person-trials originating from n women (i.e. $m \geq n$). Time will be considered as a discrete entity, with units of discrete time corresponding to calendar quarters. Each of the emulated trials has its own baseline, which is defined as the first day of the calendar quarter of trial start. Pre-baseline covariates are based on information before this day, while follow-up and outcome variables are based on information starting with this day. All time-to-event analyses will use follow-up time.

Table 1: Tabular study protocol for the ideal target trial and the approximation by our emulated trial

Component	Target trial	Emulated trial
Aim	To estimate the effect of different mammography-based screening strategies (including no screening) on breast cancer mortality in the German population aged 50-69	Same
Eligibility	To be eligible, women must • be 50 to 69 years old • be continuously insured in the 3 years before trial start	To be eligible, women must • not have missing information on sex, age, citizenship status, and region of residency • same age group as target trial

Component	Target trial	Emulated trial
	• have no history of breast cancer, carcinoma in situ of the breast or unspecified lumps in the breast • be naïve to screening or diagnostic mammography and other imaging of the breast	• be continuously insured in the 3 years before trial start • have no coded diagnosis of breast cancer, carcinoma in situ of the breast or unspecified lumps in the breast) ever before baseline • have no coded screening or diagnostic mammography or other imaging of the breast in (exactly) 3 years before baseline • for subgroup effect: at least one of the following preventive services coded during 3 years before trial start: screening colonoscopy, pap test or breast examination, health check-up 35, faecal occult blood test, influenza vaccine, skin cancer screening.
Screening strategies	1. never undergo screening 2. screening at least at baseline 3. regular screening (two-year intervals) Under strategy 3, women are excused from further screenings after a breast cancer diagnosis or after turning 70. Under all strategies, diagnostic mammograms are allowed when clinically indicated	Same
Assignment to study arms	Randomly to one study arm Randomization is unblinded	We assume random assignment within the levels of the baseline covariates described in the supplement.
Follow-up	Start: Treatment assignment End: Death, loss to follow-up or end of study period, whichever occurs first	Same, except start is the first day of the quarter of trial start
Outcome	Death from breast cancer	Same (as determined either by the cause of death algorithm or by record linkage)
Causal contrast	Per protocol (PP) effect	Observational analogue of PP effect. Adjustment for baseline and time-varying post-baseline confounding is necessary.
Statistical analysis	Women are artificially censored when they deviate from their assigned screening strategy as follows: • No screening: Censored when a screening mammography occurs • Screening at baseline: No censoring based on screening	Same, except that data from each eligible woman receiving screening in the baseline quarter is cloned and assigned to screening strategies 2 – 3. Randomization will be emulated via adjustment for baseline confounders. Selection bias due to censoring will be

Component	Target trial	Emulated trial
	participation after baseline quarter • Regular screening: Censored when no subsequent screening mammography was coded, unless the woman turned 70 or received a breast cancer diagnosis by the tenth quarter after the last screening mammography. The analysis is adjusted for non-adherence using baseline and post-baseline variables (e.g. via inverse probability weighting).	adjusted for using post-baseline confounders.

Eligibility criteria

Individuals must satisfy the eligibility criteria listed in the emulated trial column in Table 1.

Sample size

An overview of sample sizes (using GePaRD data from 2004 to 2016) is given in the flow chart in Figure 1.

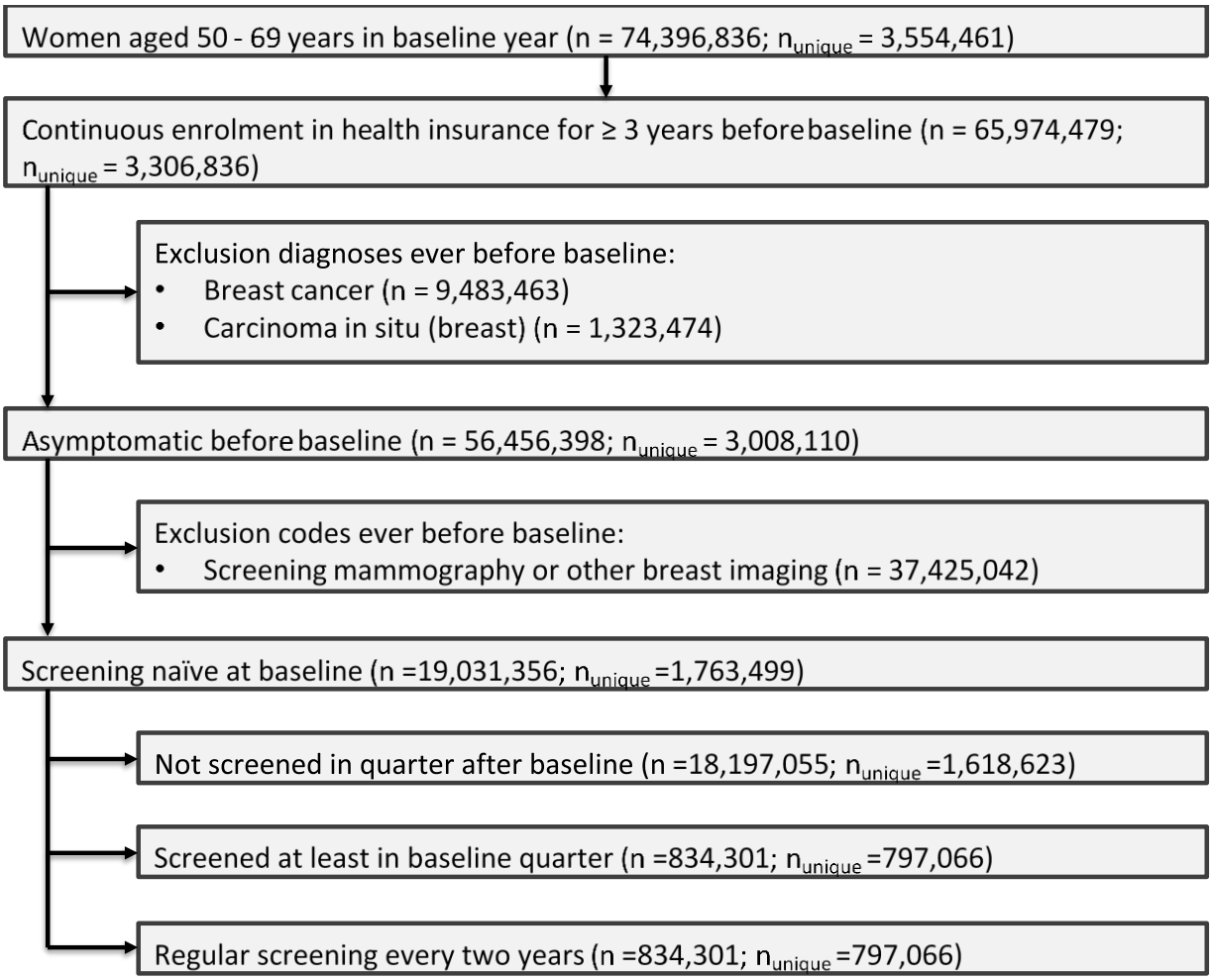


Figure 1: Flow chart of subject disposition, n refers to person-trials while n_{unique} refers to women. Data from 2004–2016 was used; no information on the study outcome was available at the time of analysis. Person-trials were assigned to screening strategies as illustrated in the supplement. Active screening strategies have identical sample sizes, since they only differ in the screening sustained over time and, therefore, in the censoring process. For the estimation of the subgroup effect in women with at least one other preventive service during three years before baseline, a further decrease in sample size of 32.6% was observed (screening naïve at cohort entry - n: 12,819,058, n_{unique}: 1,503,094).

Screening strategies

The data from all women will be cloned and one clone (sometimes called copy) will be assigned to each treatment strategy with which the individual's behaviour is consistent in the baseline quarter, resulting in multiple person-trials (see reference 9 for a methodological introduction). Person-trials will be artificially censored at the start of the first calendar quarter during which their observed screening behaviour deviates from the assigned treatment strategy. Artificial censoring describes the process of censoring subjects at a time point before the maximum

length of follow-up is reached[10]. Artificial censoring can introduce bias, if (time-varying) factors both influence adherence to the assigned strategy and have a causal relationship with the outcome. For instance, a woman may start taking hormone replacement therapy (HRT) and – due to the increased breast cancer risk associated with this medication – also decide to start regular mammography screening, i.e. she would be censored in the arm “no screening”. Inverse probability weighting will be used to adjust for selection bias due to artificial censoring, which is equivalent to adjusting for time-varying confounding. Women will not be censored (under any strategy) after they received a breast cancer diagnosis or after they turn 70. Note that, women who died in the baseline quarter without starting screening are compatible with and therefore assigned to all strategies which avoids selection bias. Regular screenings are defined as screenings taking place between five to ten quarters after the previous screening. The screening strategies to be compared will be:

No screening: Under this strategy a woman never undergoes screening.

Screening at baseline: Under this strategy a woman undergoes screening in the baseline quarter and is free to undergo further screenings at her own discretion.

Regular screening throughout: Under this strategy, a woman undergoes screening in the baseline quarter and in regular two-year intervals thereafter, until she is older than 69 years.

Clones will be assigned to the above strategies based on whether they underwent screening in the baseline quarter. The so obtained person-trials will be censored when the observed behaviour deviates from the assigned strategy. For example, a clone will be censored in the “never screened” strategy, when she receives a screening, and a clone will be censored from the “regular screening throughout” strategy when she misses a regular screening.

An illustration of assignment of clones to screening strategies and of artificial censoring schemes is given in the supplement. The comparison of the no screening strategy with the screening at least at baseline strategy relates to the health policy question of whether screening should be offered given imperfect adherence, while the comparison of the no screening group with the regular screening group relates to the question, whether screening participation and adherence can be recommended for individual women.

Baseline variables

All analysis variables will be derived from relevant codes in the databases. Reimbursed drugs are identified based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes, diagnoses are identified based on the International Classification of Diseases, tenth revision, German modification (ICD-10-GM) codes and procedures and services based on Operation and Procedure classification (OPS) codes and Uniform Assessment Standard (EBM) codes. A list of covariates is given in Table S1 in the supplement. Covariates were selected following subject matter knowledge and considerations about the causal relationships between covariates. An illustration of relevant causal patterns is given in Figure S5 in the supplement. More covariates might be added if new evidence for their relevance becomes available. However, the selection of covariates will be finalized before data on the study outcome becomes available. We will use the usual model diagnostics and carry out balance checks. Additionally to covariates, descriptive variables will be assessed to describe the study cohort.

Exposure

Screening mammographies can be identified via a unique code and, thus, are distinguishable from diagnostic mammographies.

Outcome

Information on cause of death is not recorded in health care claims data. An algorithm previously developed and validated by direct linkage to the official cause of death[5] will be used to identify breast cancer deaths from information available in the database. For three of the 16 German Federal States (covering almost half of the German population) cause of death will be available by linkage to official cause of death data via the federal cancer registries. Algorithmically derived cause of death will be used in the main analysis, while a subgroup analysis for Bavaria, Lower Saxony, and North Rhine Westphalia will use official cause of death records.

Time-varying covariates

All baseline covariates that vary over time will be re-assessed at each time point, i.e., on a quarterly basis. Furthermore, the following time-varying covariates will be added: Number of screening mammograms and number of diagnostic mammograms. These updated covariate values will be used to estimate inverse probability weights for artificial censoring and competing-events censoring.

Missing data

Individuals with missing core demographic information (i.e., age, sex, German citizenship, and region of residency) will be excluded from the study. We expect this to be a negligible proportion of women.

We assume that prescriptions, diagnoses, and procedures not coded in our data did not take place. Since no information other than codes from the databases is available, this assumption cannot be verified. Furthermore, over-the-counter prescriptions and medical services that are not reimbursed by health insurance providers are not coded in our database.

Loss to follow-up

Loss to follow-up may occur due to interruption of continuous enrolment, or end of insurance coverage. We therefore assume that loss to follow-up is neither related to screening participation nor to the risk of breast cancer. Women are censored at loss to follow-up.

Addressing potential sources of bias

Several sources of potential bias will be considered and methods to mitigate bias will be implemented.

Confounding: Covariates used to adjust for confounding will be derived at baseline and during follow-up. Their selection is based on subject matter knowledge and available literature. Risk factors for breast cancer were considered relevant, even though the outcome variable is breast cancer mortality, since developing breast cancer is a necessary antecedent for breast cancer death. Adjustment for confounding will be carried out via inverse probability weighting. Some relevant confounders may be underrepresented or only be known for extreme cases (e.g., smoking, alcohol consumption, obesity, family history of breast cancer). We aim to minimize this problem by using proxy codes, e.g., codes for diseases that result from exposure to these risk factors (such as smoking-related diseases). As no direct information on physical activity is available, we use obesity as a proxy. However, for the following risk factors, no information will be available in our data: age at menarche, parity, age at first full-term pregnancy, breastfeeding, age at menopause, height, breast density, occupational exposure to radiation, radiation due to treatment of cancers before entering the respective database or mother's age at breast cancer. However, we argue that these risk factors are partly covered by proxies. Moreover, they are relatively unknown to the public and it is therefore reasonable to assume that they do not influence the decision to undergo screening. Beyond the above discussed, we assume no unobserved confounding.

Healthy screenee bias: Individuals volunteering for screening are generally healthier than individuals who choose not to undergo screening[11]. In addition to adjustment for confounding,

we will address this specific issue by carrying out a subgroup analysis within screening-affine women, defined by their pre-baseline use of other preventive services. This subpopulation is more homogenous regarding health seeking behaviour, and we expect an increased internal validity albeit at the cost of generalizability. Therefore, both effects, the one in the full study sample and the one in the subgroup of screening-affine women, will be important for the evaluation of the screening programme.

Competing events: Death due to causes other than breast cancer is a competing event for the outcome of interest. We will compare the direct effect of screening (where the competing event is treated as eliminable and thus censored with appropriate inverse probability of censoring weights/IPCW) with the total effect (where death due to other causes is not censored). Note that adjustment for confounding of the direct effect must also include common causes of the competing event and the study outcome, e.g. by including comorbidities[12].

Time-related biases: Immortal time and other selection biases will be minimized by aligning eligibility checks and treatment assignment at time zero (i.e. baseline)[13]. Furthermore, women whose screening participation in the first quarter after trial start is consistent with more than one screening strategy will be copied and one clone will be assigned to each eligible screening strategy, i.e., women who undergo screening in the baseline quarter will be assigned to all three screening arms. An alternative, but less efficient approach would be to randomly assign each person to exactly one of the eligible strategies[14]. Furthermore, it is impossible to break down the information into smaller time intervals than quarters. However, the length of follow-up required to observe the effect of screening is large (approx. 7 - 10 years[15]). We therefore argue that the extent of bias due to the time units is negligible, as a delay of diagnosis of three months is unlikely to affect prognosis.

Misclassification: Secondary health insurance data is primarily generated for reimbursement purposes and, therefore, some codes might be used inappropriately for the underlying condition depending on reimbursed costs. We consider this type of misclassification unlikely to differ between groups and negligible in our analysis. Furthermore, risk factors that have a delayed impact on breast cancer cannot be measured adequately. For instance, HRT might influence breast cancer risk only after several years. Due to the limited length of available look-back time, some relevant prescriptions may thus not be coded in our data. Finally, misclassification of the outcome variable of breast cancer related deaths might occur since this variable is not directly available for much of the data and must be derived algorithmically. Langner et al.[5] reported a sensitivity of 91.3 % and a specificity of 97.4 %, using official cause of death data for validation of the algorithm. Efforts to further improve the outcome algorithm are currently underway.

Identifying assumptions: We make the usual assumptions for causal inference from observational data, namely consistency, sequential exchangeability given observed covariates, and positivity. Consistency is fulfilled when the screening strategies being assessed are well-defined and correspond to the screening behaviour observed in the data, i.e., for instance, the outcome for a woman who happens to never undergo screening is the same as if she had been assigned to never undergo screening in the target trial. Sequential exchangeability is fulfilled when the observed screening behaviour of a woman at time *t* is independent of her potential outcomes under the strategies given the measured covariates prior to *t;* this can be thought of as no unmeasured baseline or time-varying confounding. Positivity is fulfilled when the probability of observing any screening strategy is greater than zero for all strategies in all covariate strata[7,12]. Furthermore, censoring competing events to obtain the direct effect requires an assumption of no unmeasured common causes of the different event types. Under all these assumptions and provided our models (for outcome and weights) are correctly specified, then our estimate is consistent for the cumulative incidence functions (CIF) of the target trial (under elimination of competing events).

Primary analysis

The primary analysis will consist of an estimation of the per-protocol effect of the screening strategies on breast cancer mortality, both in the overall population and in a subgroup of screening affine women. Thirty-two consecutive trials will be emulated per calendar quarter starting between 2009 and 2016. Data from all these emulated trials in will be pooled and analysed jointly. Person-trials will be artificially censored as described above and reweighted with suitable inverse probability weights. Our main analysis will treat death due to reasons other than breast cancer as censoring events. This is the default in many analyses, corresponding to a hypothetical scenario in which this competing event is eliminated (i.e., we are estimating the direct effect as defined in reference 12). In a sensitivity analysis we will alternatively estimate the total effect (as defined in reference 12). Discrete-time cumulative incidence will be estimated using the following approach. Let A_{never}(reference), A_{once}, and $A_{regular}$ be indicator variables for the screening strategies “never screened”, “screened at least at baseline”, and “screened at baseline and every two years afterwards”. The discrete-time (cause specific) hazard is then modelled with a pooled logistic regression model adjusted for baseline covariates:

$$logit\left(\mathbb{P}\left(Y_{t+1}\middle|\bar{Y}_t = 0, \bar{C}_t = 0, \bar{D}_t = 0, A_{once},, A_{regular}, X\right)\right)$$
$$= f_1(\theta_1', t) + f_2(\theta_2', t, A_{once}) + f_4\left(\theta_4', t, A_{regular}\right) + \theta_5 A_{once} + \theta_6 A_{twice}$$
$$+ \theta_7 A_{regular} + \theta_8' X'.$$

The above model includes flexible functions $f(.)$ of time t, regression coefficients θ for (transformed) time and, possibly, interaction terms between time and screening strategy. The functions $f(.)$ will be determined by visual inspection so that the unadjusted parametric cumulative incidence function estimated via pooled logistic modelling approximates the non-parametric Kaplan-Meier curves reasonably well. The binary variable Y_t denotes the outcome event breast cancer death at time t. The binary variable C_t denotes censoring status at time t and the binary variable D_t contains the event status of the competing event (death by other causes) at time t. Baseline covariates and interactions between covariates are denoted by X. The prime notation $(.)'$ denotes vectors. The history of a variable is denoted by overbars as $\overline{(.)}$. The above model is a marginal structural model and contains baseline covariates, but no time-varying covariates. Adjustment for time-varying confounding by X_t is achieved by inverse probability weighting, where time-varying weights are calculated for each screening strategy $A \in \{A_{never}, A_{once}, A_{regular}\}$ separately as

$$W_t^A = \prod_{k=1}^{t} \frac{1}{\widehat{\mathbb{P}}(A_k | \bar{A}_{k-1}, \bar{X}_k, \bar{Y}_{k-1} = \bar{C}_{k-1} = 0)},$$

truncating weights at the 99th percentile. Here A_k is the actual screening status at time k and is, by definition, consistent with the strategy A as individuals will otherwise be censored. For efficiency the above weights can be replaced by stabilized weights (see reference 16 for a description of stabilized weights). Analogous weights are used for censoring due to competing events. Below, upper indices refer to counterfactuals, e.g., the probability of breast cancer death under screening even if a portion of the study subjects did not experience screening, i.e., exposure is set to a value possibly contrary to the observed exposure[7]. The cumulative incidence function for person-trial $i = 1, \ldots, m$, at time point t under screening strategy $A = a$ will then be estimated as

$$\widehat{CIF}_{i,t}^{A=a,D=0} = \prod_{k=1}^{t} \widehat{\mathbb{P}}\left(Y_k^{A=a,D=0} = 1 \middle| \bar{Y}_{k-1}^{A=a,D=0} = \bar{C}_{k-1}^{A=a,D=0} = 0, A = a, X_i\right).$$

This cumulative incidence will be standardized to the empirical distribution of baseline confounders as

$$\widehat{CIF}_t^{A=a,D=0} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m} \widehat{CIF}_{i,t}^{A=a,D=0}.$$

As a function of time *t*, the above cumulative incidence function allows an assessment of how the effect of screening evolves over the whole of follow-up. The comparison of the effect of screening strategies will be done in terms of differences in CIF. For the comparison of strategy 1 (never screened) with strategy 3 (regular screening), the above standardization to the

empirical distribution of baseline confounders will use the confounder distribution of the entire study population, i.e., we estimate the average treatment effect (ATE). For the comparison of strategy 1 with strategy 2 (screening at least at baseline) on the other hand, the confounder distribution among treated women will be used, i.e., we will estimate the average treatment effect on the treated (ATT). The ATT will be more informative to answer the health policy question of whether offering the screening given imperfect adherence (i.e., contrast between strategies 1 and 2) and given the confounder distribution in women who decide to undergo screening is effective in lowering breast cancer mortality. Confidence intervals will be based on a subject-level bootstrap to account for cloning. For a more detailed description of the statistical methods used here, see references 12, 13, and 7. The analyses may use a random sample of controls (i.e. from the never screened strategy) only, if computationally prohibitive otherwise. Furthermore, inverse probability weighting may be used to adjust for baseline confounding instead of the above-described standardization if the bootstrap sampling becomes computationally prohibitive.

Sub-group and secondary analyses

While primary research question one refers to the entire study population, primary research question two will assess the effect of screening in the sub-group of screening affine women. These are defined as having attended at least one of the following preventive services during the three years preceding baseline: pap test or breast examination (identified via a single claim code), health check-up after age 35, skin cancer screening, screening colonoscopy, faecal occult blood test, influenza vaccination. We expect this subgroup to be free of healthy-screenee bias.

As a secondary analysis, stratification by calendar year at baseline will be carried out, grouping all person-trials with baseline before or in 2011 in one and all person-trials with baseline after 2011 in another stratum. The choice of the cut-off year 2011 is based on baseline characteristics in preliminary analyses (data not shown) and results in one stratum with highly variable age structure (implementation phase until 2011) and one stratum with more homogeneous age structure.

An alternative screening strategy of “delaying the start of regular screening to the age of 55” will be compared to “start regular screening at the age of 50” in a secondary analysis, subject to sample size. In this analysis, all women will be cloned at baseline and assigned to both screening strategies. Women will be censored for the strategy that starts screening at age 55, if they undergo screening before they are 55. Women will be artificially censored under both strategies if regular screening participation is interrupted.

Sensitivity analysis

The main analysis assesses the direct effect of screening on breast cancer mortality, i.e., under a hypothetical intervention which eliminates all competing events (i.e., death from other causes). An estimation of the total effect, which encompasses the effect of screening on breast cancer mortality mediated by death due to other causes, will be conducted in a sensitivity analysis[12]. This amounts to estimating the event-specific CIF for breast cancer death as event of interest[12]. A comparison with the main analysis will help assess the impact of competing events on any conclusions. Furthermore, the models from the primary analysis will be re-fitted, but with all-cause mortality as outcome variable.

Further sensitivity analyses, such as an estimation of the intention-to-screen effect, might be added to the analysis. Results of all secondary and sensitivity analyses will be interpreted in an exploratory way.

ETHICS AND DISSEMINATION

Pseudonymized health care data may be used for scientific purposes without individual informed consent under German law if the data protection of individuals is not compromised or the public interest of the research project outweighs the data protection interest of individuals (see §75 SGB X). All SHI providers approved the use of their data for this study. Approval of the use of GePaRD data has also been given by the German Federal Office for Social Security and the Senator for Health, Women and Consumer Protection in Bremen. All published results will display aggregated data only, so that identification of individuals will be impossible.

We plan to publish the results of this study in peer-reviewed, epidemiological journals and to disseminate study results by press releases. The study results will, furthermore, be part of doctoral theses.

DISCUSSION

Key results

The key contribution of the proposed study will be an up-to-date assessment of mammography screening effectiveness in a real-life population as opposed to a restricted trial population. The chosen screening strategies will inform individual women's choices as well as policy makers. The proposed study design carefully accounts for potential sources of bias and ambiguity.

Given data availability, we expect to publish the results of this study by the end of 2023.

Limitations

Our study is limited by common issues of observational analyses. There may be unobserved (time-dependent) confounding that cannot be mitigated with information based on claims codes. For instance, only extreme cases of certain typical confounders (obesity, physical

activity, nicotine, and alcohol dependence) are available in the databases via proxy codes (e.g., alcoholic liver disease and similar conditions as proxy for alcohol dependence). While we have carefully considered all plausible sources of confounding, entirely unknown confounding, though unlikely, cannot be excluded. Additionally, for a part of the study population the official cause of death is not available and will instead be identified based on an algorithm that has previously been validated through data linkage.

Furthermore, imprecision in the date of outpatient diagnoses is present in the data, as outpatient diagnoses are coded on a quarterly basis and exact dates can only be approximated using the date of physician visits. We mitigated this by processing all data on a quarterly basis. This, however, introduces the limitation that quarterly trial emulation potentially allows for residual time-related biases.

With these limitations in mind, we are confident that our study represents the best analysis currently possible on the effectiveness of the German mammography screening programme.

Generalizability

We expect a high degree of generalizability due to the size of our databases and its representativeness of the data regarding e.g., age distribution and hospitalization rates[6]. Moreover, as we carry out restrictions for the subgroup effect in screening affine women to minimize healthy-screenee bias, we expect high internal validity of our results.

REFERENCES

1. Biesheuvel C, Weigel S, Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries. *Breast Care* 2011;6(2):104-09. doi: 10.1159/000327493 [published Online First: 2011/06/16]
2. Ho-Huynh A, Tran A, Bray G, et al. Factors influencing breast cancer outcomes in Australia: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019;28(4):e13038. doi: 10.1111/ecc.13038 [published Online First: 2019/03/29]
3. Nelson HD, Fu R, Cantor A, et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016;164(4):244-55. doi: 10.7326/M15-0969 [published Online First: 2016/01/13]
4. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, et al. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality: Americas and Australasia. *Breast* 2018;37:163-69. doi: 10.1016/j.breast.2017.12.004 [published Online First: 2017/12/17]
5. Langner I, Ohlmeier C, Haug U, et al. Implementation of an algorithm for the identification of breast cancer deaths in German health insurance claims data: a validation study based on a record linkage with administrative mortality data. *BMJ Open* 2019;9(7):e026834. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026834 [published Online First: 2019/07/28]
6. Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(3):215-23. doi: 10.1002/pds.1545 [published Online First: 2008/01/18]
7. Hernan MA, Robins JM. Causal Inference - What If. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC 2020.
8. Hernan MA, Sauer BC, Hernandez-Diaz S, et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016;79:70-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.014 [published Online First: 2016/05/31]
9. Cain LE, Saag MS, Petersen M, et al. Using observational data to emulate a randomized trial of dynamic treatment-switching strategies: an application to antiretroviral therapy. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):2038-49. doi: 10.1093/ije/dyv295 [published Online First: 2016/01/02]

10. Joffe MM. Administrative and artificial censoring in censored regression models. *Stat Med* 2001;20(15):2287-304. doi: 10.1002/sim.850 [published Online First: 2001/07/27]
11. Weiss NS, Rossing MA. Healthy Screenee Bias in Epidemiological Studies of Cancer Incidence. *Epidemiology* 1996;7(3):319 - 22.
12. Young JG, Stensrud MJ, Tchetgen EJT, et al. A causal framework for classical statistical estimands in failure-time settings with competing events. *Statistics in Medicine* 2020;39(8):1199-236.
13. Dickerman BA, Garcia-Albeniz X, Logan RW, et al. Avoidable flaws in observational analyses: an application to statins and cancer. *Nat Med* 2019;25(10):1601-06. doi: 10.1038/s41591-019-0597-x [published Online First: 2019/10/09]
14. Garcia-Albeniz X, Hernan MA, Hsu J. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. *Ann Intern Med* 2020;173(3):247. doi: 10.7326/L20-0827 [published Online First: 2020/08/04]
15. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003;4(4):251-4. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01037-4 [published Online First: 2003/04/12]
16. Cain LE, Robins JM, Lanoy E, et al. When to start treatment? A systematic approach to the comparison of dynamic regimes using observational data. *Int J Biostat* 2010;6(2):Article 18. doi: 10.2202/1557-4679.1212 [published Online First: 2010/01/01]

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the conceptualization of the research question and the study design. M.B. and V.D. designed the statistical methodology. M.B. wrote the manuscript draft, which was critically revised by all authors. Analyses for the flow chart were programmed by I.S. and A.G. (mentioned in the acknowledgements).

FUNDING

The project was/is funded by the Federal Office for Radiation Protection from funds of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety, the Federal Ministry of Health and the Kooperationsgemeinschaft Mammographie (supported by the National Association of Statutory Health Insurance Funds and the National Association of Statutory Health Insurance Physicians), grant number: 3617S42402.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Klaus Giersiepen for his valuable contributions to this study. Furthermore, we thank Anja Gabbert and Inga Schaffer for the programming of the GePaRD flow chart. We also thank Miguel Hernán for his feedback on the study design. We thank all participating health insurance providers for their cooperation. Specifically, we thank the AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, hkk, and TK for making available their data for the flow chart shown in this study protocol.

Supplement to:

Effect of mammography screening on breast cancer mortality in the German mammography screening programme – a study protocol for emulation of target trials with health care claims data

Contents

Illustration of assignment to screening strategies
Illustrations of artificial censoring schemes per screening strategy
Time frames for the assessment of analysis variables
Illustration of causal considerations for covariate selection
.....

Illustration of assignment to screening strategies

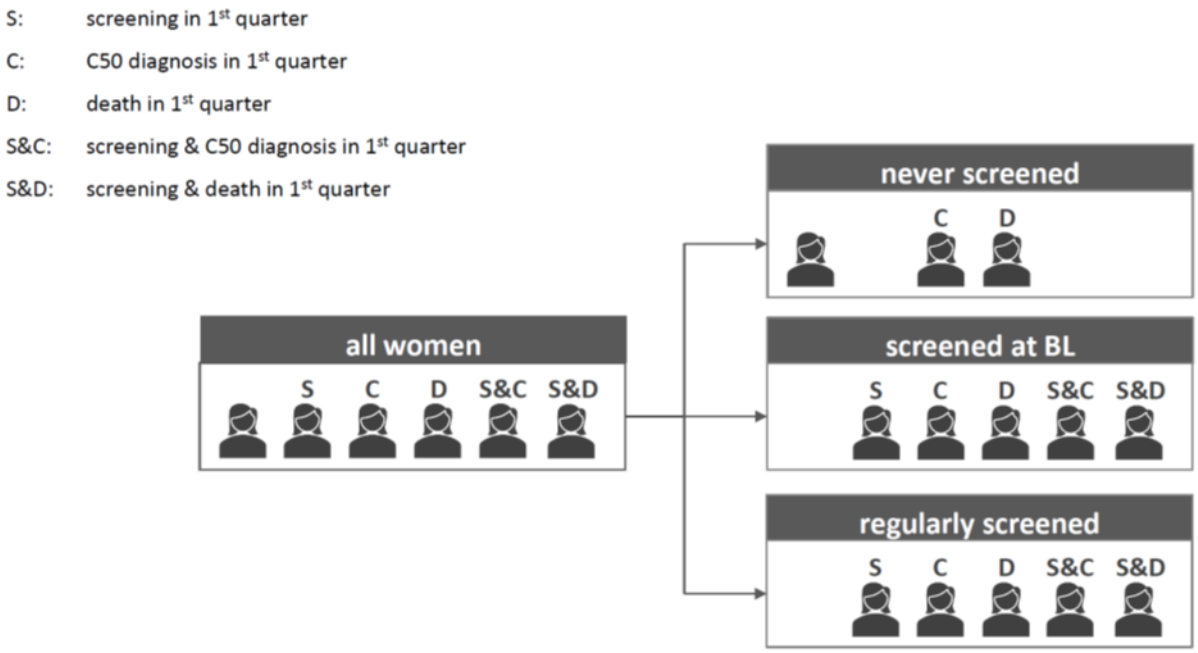


Figure S1: Illustration of cloning of women into the screening strategies. Assignment of clones to screening strategies is based on screening behaviour from the calendar quarter of baseline. Women with a breast cancer diagnosis or recorded death in the first quarter are cloned into all screening strategies, since they were compliant with all screening strategies until the diagnosis/death occurred.

Illustrations of artificial censoring schemes per screening strategy

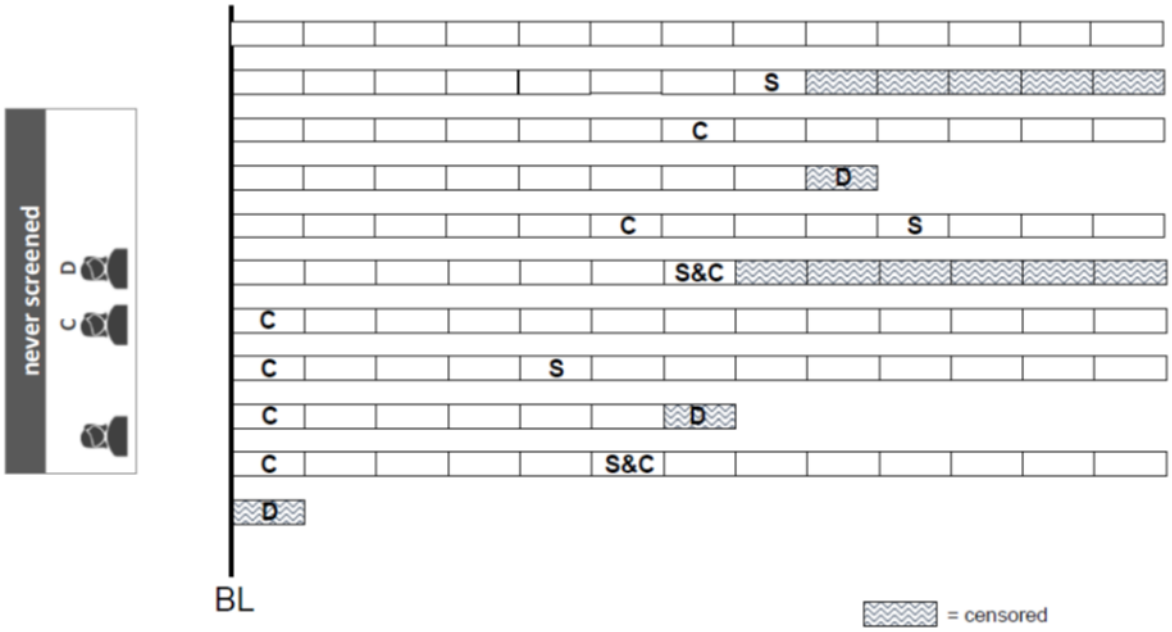


Figure S2: Illustration of artificial censoring scheme under screening strategy "never screened". Follow-up time is discretized into calendar quarters, with rectangles denoting individual quarters. The rationale for censoring is described in depth in the main body of the paper.

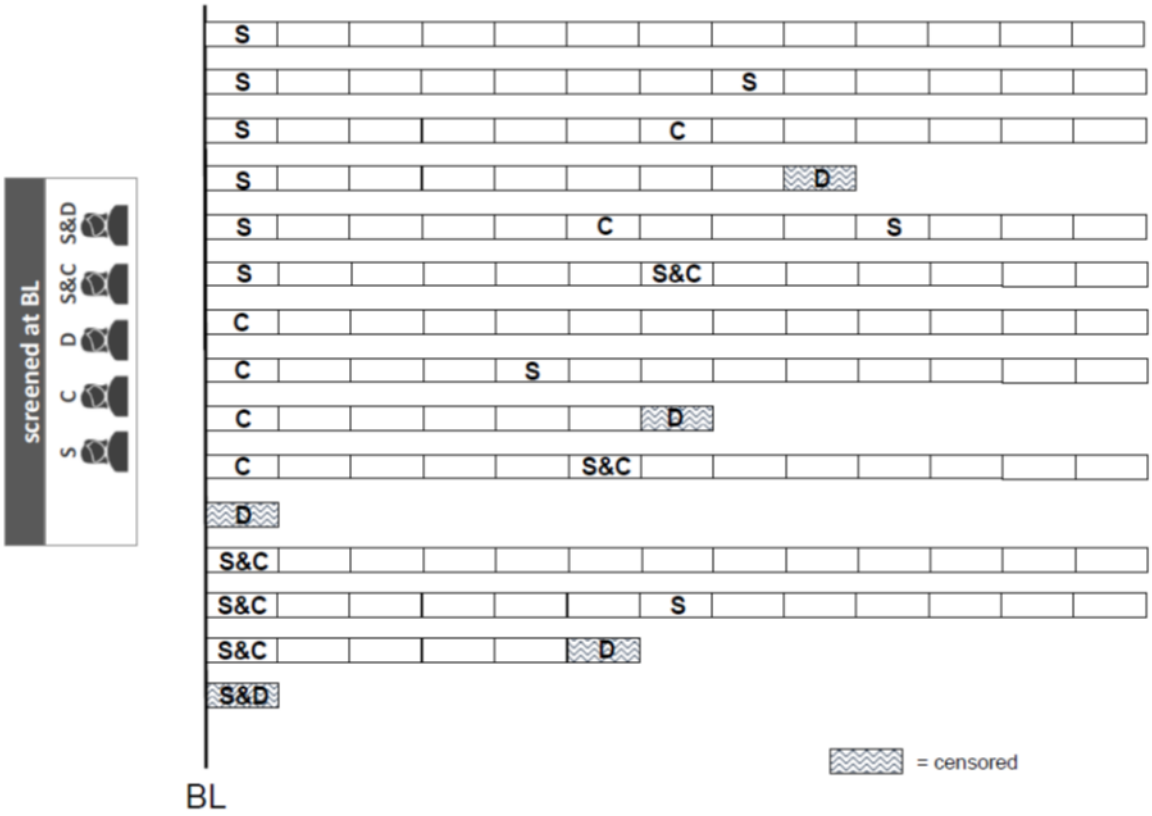


Figure S3: Illustration of artificial censoring scheme under screening strategy "screened at baseline". Follow-up time is discretized into calendar quarters, with rectangles denoting individual quarters. The rationale for censoring is described in depth in the main body of the paper.

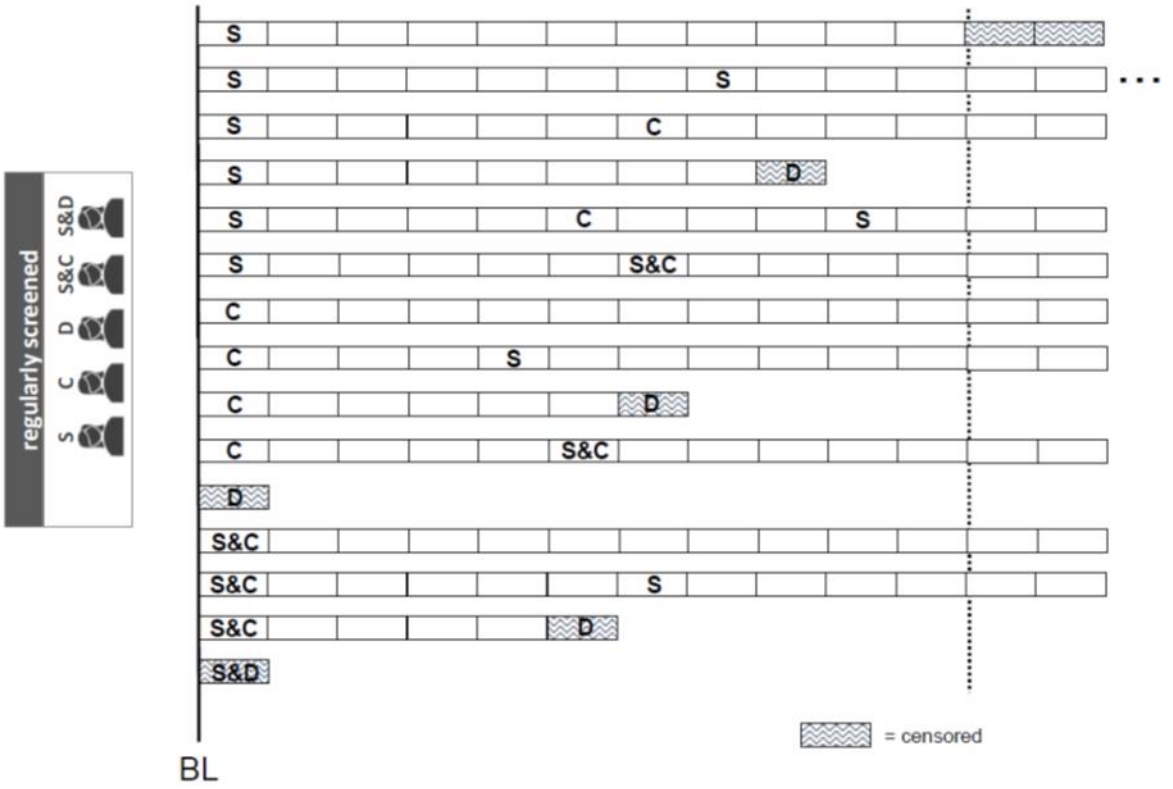


Figure S4: Illustration of artificial censoring scheme under screening strategy "regularly screened every two years". Follow-up time is discretized into calendar quarters, with rectangles denoting individual quarters. A regular screening is defined as having taken place between one year to ten quarters after the previous screening. The rationale for censoring is described in depth in the main body of the paper.

List of covariates

Table S1: Relevant covariates for confounder adjustment. Covariates are mostly defined as binary variables, indicating whether a claims code can be found in the relevant time frame. Time-varying covariates will be re-assessed on a quarterly basis. Variables might be added to this list of covariates, if indicated by subject matter knowledge. The list of covariates used in the final analysis will be finalized before data on the study outcome becomes available.

variable/variable group	time-varying
German citizenship	Yes
German permanent resident	Yes
Educational attainment	No
Age	Yes
Obesity (also functions as proxy for physical activity)	Yes
Nicotine dependence	Yes
Alcohol dependence	Yes
Post-menopausal hormone therapy	Yes
Family history of breast cancer	Yes
Other cancers (inpatient diagnoses)	Yes
Psychological disorders	Yes
Receiving antidepressants	Yes
Receiving antipsychotics	Yes
Anaemia	Yes
Asthma	Yes
Cachexia	Yes
Cataract & glaucoma	Yes
Hip fracture & osteoporosis	Yes
Hypothyroidism	Yes
Palliative care	Yes

Illustration of causal considerations for covariate selection

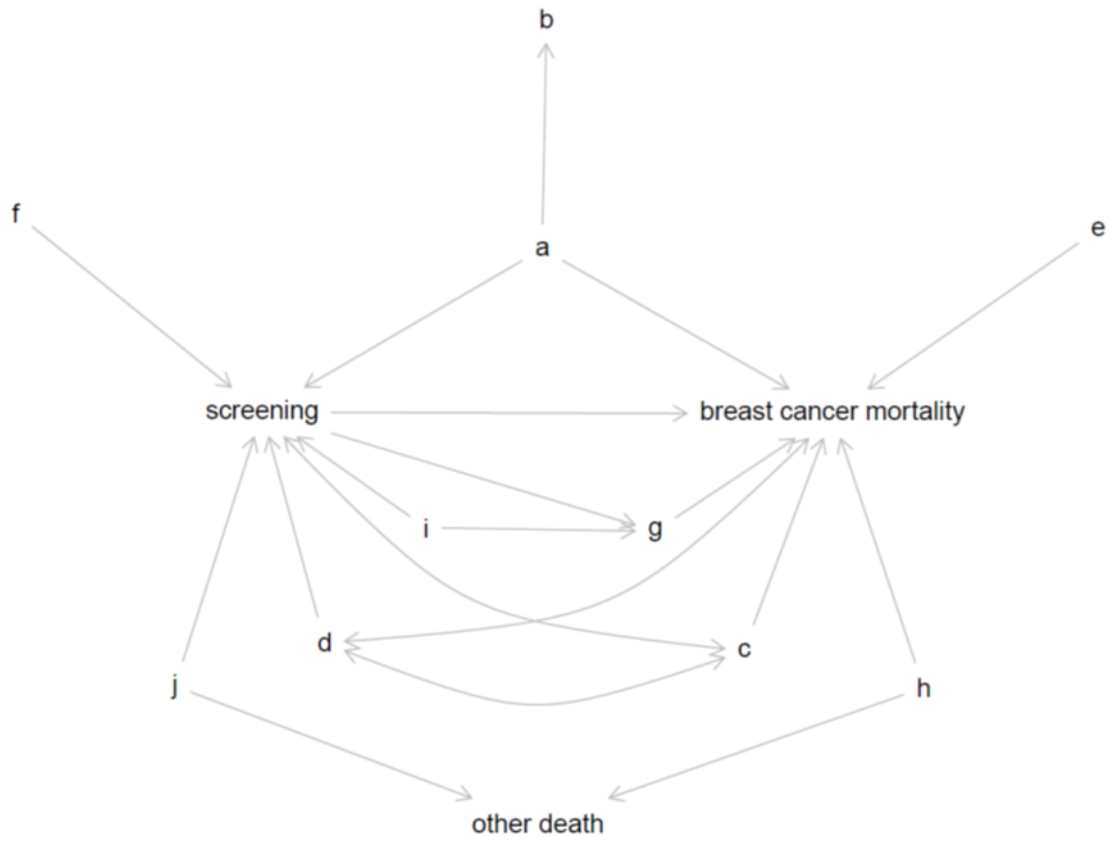
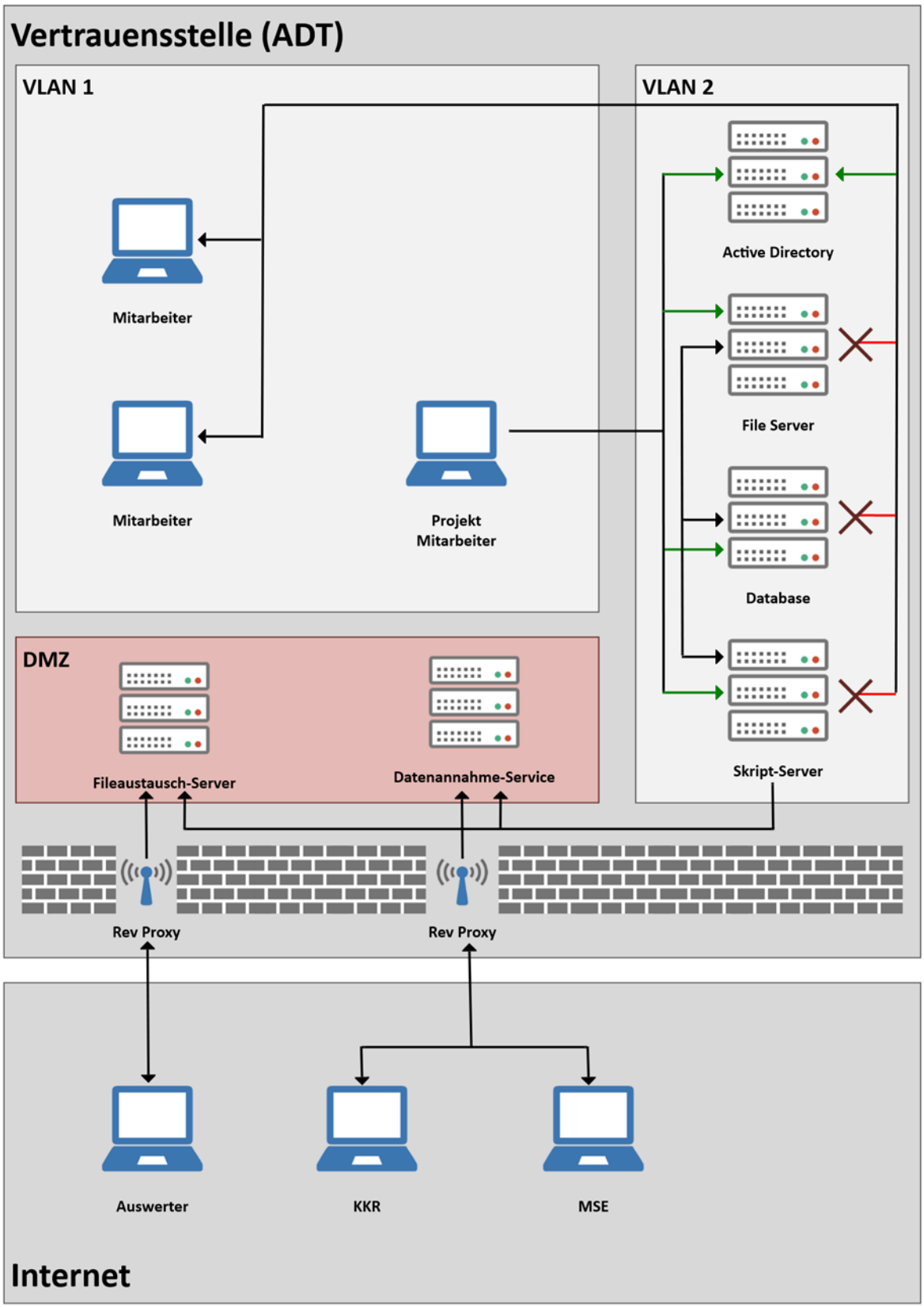


Figure S5: Illustration of variable groups considered for covariate adjustment and their causal connections. Note that this is a simplified graph, ignoring the longitudinal aspect of the study. A directed edge from one variable to another means that the first variable causes the second. Screening is the exposure, breast cancer mortality is the outcome, and other death is a competing event. A bi-directed edge can be interpreted as presence of unobserved variables between the two connected variables. Variables "a" are direct confounders between screening and outcome. Variables "b" are proxies for confounders from category "a". Variables "c" are variables causing the outcome and showing an association with exposure. Variables "d" are causing the exposure and show an association with the outcome. Variables "e" are causes of the outcome that are not associated with exposure. Variables "f" are causes of the exposure that are not associated with the outcome. Variables "g" are post-screening variables that are mediators between exposure and outcome. Variables "h" have a causative effect both on the competing event and the outcome. Variables "i" have a causal effect on the exposure and on variables on the causal path from exposure to outcome. Variables "j" are confounders between exposure and the competing event. Variables "f" should not be included for adjustment, as this would lead to a biased estimator. Variables "g" should not be included for adjustment, as they are on the causal path from exposure to outcome. Variables "a", "b" (if "a" is unmeasured), "c", "d", "h" (only for estimating the direct effect, not for the total effect), "i", and "j" should be included for adjustment to mitigate confounding. Variables "e" should be included for adjustment to increase statistical efficiency.

Anlage 7: Architektur-Schema KKR-Ansatz



Architektur Schema Netzwerkzentrale Vertrauensstelle

VLAN (Virtuelles Local Area Network)

Die vorhandene Systemlandschaft der Vertrauensstelle ist in verschiedene, virtuelle Subnetzwerke eingeteilt (=VLAN). Dies ermöglicht einerseits eine Gruppierung der verschiedenen Server in logische Funktionseinheiten, andererseits eine erhöhte Sicherheit. Die Kommunikation zwischen den VLANs ist auf ein Minimum reduziert und durch streng regulierte Firewall-Regeln kontrolliert (Sicherheitsaspekt 4.1./d – Vermeidung nicht autorisierter Zugriffe und Schadsoftware). Nicht autorisierte Zugriffe können hiermit auf ein VLAN begrenzt und die Ausbreitung von Schadsoftware minimiert werden.

DMZ (Demilitarisierte Zone)

Die demilitarisierte Zone ist ein separiertes Subnetzwerk mit besonders hohen Sicherheitsvorkehrungen. Sie dient als primärer Zugangspunkt für Projektpartner (KKR, MSE und Auswerter) von außerhalb und ist direkt über das Internet erreichbar (ohne VPN). Eine Kommunikation zwischen der DMZ und den umliegenden Subnetzen ist stark limitiert und erfolgt nur unidirektional (angrenzendes VLAN => DMZ). Ein Datentransfer von der DMZ in Richtung benachbarter VLANs wird durch eine Firewall vollständig blockiert (Sicherheitsaspekt 4.1./d – Vermeidung nicht autorisierter Zugriffe und Schadsoftware).

Datenannahme-Service

Der „Datenannahme-Service“ ist ein Webservice und wird auf einem Server in der DMZ zur Verfügung gestellt und dient als zentraler Austauschpunkt für die KKR und MSE. Daten werden im JSON-Format mittels verschlüsseltem http-Protokoll (TLS) übertragen und lokal abgespeichert (Sicherheitsaspekt 4.1./c – Sicherung Datenübertragung). Netzwerkdienste aus den umliegenden VLANs sammeln im Anschluss diese Daten, prüfen sie auf Viren und werden sie in die Datenbank importieren.

Fileaustausch-Server

Der „Fileaustausch-Server“ liegt in der DMZ und dient als zentraler Austauschpunkt für die Auswerteteams. Auswertedatensätze (z.B. als ZIP oder XML) werden innerhalb einer verschlüsselten http-Verbindung (TLS) zur Verfügung gestellt (Sicherheitsaspekt 4.1./c – Sicherung Datenübertragung).

Reverse Proxy

Der „Reverse Proxy“ dient als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme für die in der DMZ befindlichen Komponenten und damit zum Schutz des gesamten Backend-Systems (Sicherheitsaspekt 4.1./c – Sicherung Datenübertragung).

Active Directory Server

Der „Active Directory Server“ dient als zentrale Verwaltungseinheit des Netzwerks und definiert Domänenuser, Serverrollen und Zugangslimitierungen (Sicherheitsaspekt 4.1./b – Selektiver Benutzerzugang). Darüber hinaus stellt er den DNS (Domain Name Service).

File-Server

Der „File-Server“ dient als Verwaltungseinheit für Netzwerkfreigaben innerhalb und zwischen den verschiedenen VLANs. Darüber hinaus werden Netzwerkfreigaben für die in der ADT befindlichen Clients zur Verfügung gestellt. Einer dieser Freigaben wird vom Datenbankserver für Datenbank-Backups genutzt.

Datenbank

Der „Datenbank-Server“ dient zur zentralen Verwaltung der Datensätze aus dem Mammographie Projekt. Ein direkter Zugriff auf die Datenbank ist aus Sicherheitsgründen nur administrativen Nutzern vorbehalten. Zur Sicherung der Projektdaten werden täglich außerhalb der typischen Nutzungszeit Datenbank-Backups erstellt und auf einem dedizierten Host gesichert. Aus Sicherheitsgründen besitzt der Datenbank Server keine direkte Verbindung zum Internet (Sicherheitsaspekt 4.1./a).

Skript Server

Der „Skript-Server“ realisiert den unidirektionalen Datenaustausch zwischen dem internen VLAN und der DMZ. In regelmäßigen Abständen untersuchen Skripte automatisiert die Ordner der in der DMZ befindlichen Server auf neue Daten, führen einen Virenscan durch und übertragen sie auf einen der Netzwerkfreigaben für die weitere Verarbeitung.

Internes Netzwerk

Geräte der Vertrauensstelle (z.B. Laptops der Mitarbeiter, Drucker) sind in einem zusätzlichen VLAN (Nr. 1) separiert. Grund hierfür ist, dass diese Clients eine direkte Verbindung zum Internet benötigen und daher ein erhöhtes Sicherheitsrisiko darstellen.

Serverstruktur und Virtualisierung

Die Server wurden zur besseren Verwaltung und zur Möglichkeit einer schnellen Server-Wiederherstellung in einer virtualisierten Umgebung installiert.

Anlage 8: Datenbankstruktur für den Testlauf der Verknüpfung von KKR- und MSE-Daten

KKR

kkr_id	id	Identifier
kkr_hash	varchar	
kkr_geburtsdatum	date	
kkr_diagnosedatum	date	
kkr_t_ctnm	varchar	
kkr_n_ctnm	varchar	
kkr_m_ctnm	varchar	
kkr_t_pnm	varchar	
kkr_n_pnm	varchar	
kkr_m_pnm	varchar	
kkr_grading	varchar	
kkr_seite_tumor	varchar	
kkr_lokalisation	varchar	
kkr_histologie	varchar	
kkr_hormon_rezeptorstatus	varchar	
kkr_her2_neu	varchar	
kkr_positive_lymphknoten	varchar	
kkr_turmordurchmesser	varchar	
kkr_rezidiv	date	
kkr_metasierung	date	
kkr_lifestatus	varchar	
kkr_op	varchar	
kkr_op_komplikationen	varchar	
kkr_strahlensystherapie	text	
kkr_sentinel_biopsie	varchar	
kkr_axilladissektion	varchar	
kkr_datum_lokalrezidiv	date	
kkr_datum_regrezidiv	date	
kkr_datum_fernmetastase	date	
kkr_datum_tod	date	
kkr_todesursache	varchar	

KKR-Hash

kh_id	**int**	**Identifier**
kh_einrichtung	varchar	
kh_hash	varchar	
kh_hit	enum ('U','J','N')	

MSE

mse_id	**int**	**Identifier**
mse_hash	varchar	
mse_geburtsdatum	date	
mse_datum	date	
mse_ergebnis	text	
mse_tumorgroesse	varchar	
mse_t_tnm	varchar	
mse_n_tnm	varchar	
mse_m_tnm	varchar	
mse_seite_tumor	varchar	

MSE-Hash

mh_id	**int**	**Identifier**
mh_einrichtung	varchar	
mh_hash	varchar	
mh_hit	enum ('U','J','N')	

Skripte

Import hash
importmsehash.php
importkkrhash.php
Linkage hash
linkmsekkr.php
Export hash
exportmsehash.php
exportkkrhash.php
Import MSE
importmse.php
Import KKR
importkkr.php