Bundesamt
für Strahlenschutz

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm

Vorhaben 3621S42410

Universität Münster

Univ.-Prof. Dr. André Karch
Julia Böhnke
Nadine Bonberg
Dr. Malte Braitmaier
Laura Buschmann
Dr. Jonas Czwikla
Sven Eppe
Univ.-Prof. Dr. Ulrike Haug
Dr. Miriam Heinig
Prof. Dr. Heike Minnerup
Univ.-Prof. Dr. Andreas Stang
Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wellmann

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Klimaschutz, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMUKN), des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (getragen durch den Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

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

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-247/25

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2025062052653

Salzgitter, Juli 2025

INHALTSVERZEICHNIS

GENERALUNTERNEHMER **10**

UNTERAUFTRAGNEHMER **10**

ZUSAMMENFASSUNG **11**

1 EINLEITUNG **17**

1.1 Begründung der Notwendigkeit der Durchführung des Ressortforschungsvorhabens **17**

1.2 Stand von Wissenschaft und Technik **19**

1.3 Mammographie-Screening-Programm **24**

1.4 Auswertungsaufwand im Vergleich zu anderen Früherkennungsprogrammen **25**

1.5 Herausforderungen bei der Entwicklung eines Evaluierungskonzeptes **25**

1.6 Ziel des Ressortforschungsvorhabens **26**

1.7 Projektbeteiligte Institutionen **26**

1.8 Aufbau des Berichts **27**

2 HISTORIE DES RESSORTFORSCHUNGSVORHABENS **28**

2.1 Machbarkeitsstudien **29**

2.1.1 Zielsetzung und zentrale Arbeiten der Machbarkeitsstudie I **29**

2.1.2 Zielsetzung und zentrale Arbeiten der Machbarkeitsstudie II **30**

2.1.3 Ergebnisse der Machbarkeitsstudien **31**

2.1.3.1 Datenzusammenführung in den verschiedenen Modellen 31
2.1.3.1.1 Modell EKR NRW (ab Hauptstudie I “bevölkerungsbasierter Ansatz”) 32
2.1.3.1.2 Modell GKV (ab Hauptstudie I “kassenbasierter Ansatz”) 33
2.1.3.1.3 Modell KKR Sachsen (Teil der Machbarkeitsstudie I) 34
2.1.3.1.4 Modell KKR (Teil der Machbarkeitsstudie II, ab Hauptstudie I „Ansatz der klinischen Krebsregister“) 34
2.1.3.2 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) im Modell GKV 35
2.1.3.3 Todesursachenanreicherung im Modell GKV 36
2.1.3.4 Begleitstudien 37
2.1.3.4.1 Begleitstudie zur Strahlenexposition 37
2.1.3.4.2 Begleitstudie zum „Grauen Screening“ 39

2.1.4 Fazit der Machbarkeitsstudien **40**

2.1.5 Erstellung eines Durchführungskonzeptes für die Hauptstudie **40**

2.2 Hauptstudie I **41**

2.2.1 Softwareentwicklungs- und Implementierungsarbeiten **42**

2.2.2 Entwicklungen in den drei Auswertungsansätzen **43**

2.2.2.1 Kassenbasierter Ansatz 43
2.2.2.1.1 Datenbestände und Datenflüsse 43
2.2.2.1.2 Todesursachenanreicherung 44

2.2.2.1.3 Auswertungskonzept 44
2.2.2.2 Bevölkerungsbasierter Ansatz 45
2.2.2.2.1 Datenbestände und Datenflüsse 45
2.2.2.2.2 Auswertungskonzept: Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) 45
2.2.2.3 Konzept für eine modellübergreifende Datenzusammenführende Stelle 46
2.2.2.4 Ansatz der klinischen Krebsregisterdaten 46
2.2.3 Begleitstudie zu den Inzidenzraten für fortgeschrittene Tumorstadien 47
2.2.4 Fazit der Hauptstudie I und Ausblick auf die Hauptstudie II 48
3 DATENGRUNDLAGE UND DATENFLUSS 50
3.1 Kassenbasierter Ansatz – Krankenkassendaten 51
3.1.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz 52
3.1.1.1 Gesetzliche Basis im Datenzugriffsmodell des BIPS 52
3.1.1.2 Gesetzliche Basis im Datenzugriffsmodell des SOCIUM 53
3.1.2 Datengrundlage im kassenbasierten Ansatz 53
3.1.2.1 Art und Inhalt der genutzten Krankenkassendaten 54
3.1.2.2 Gründe für die Nichtrealisierung eines kDZS-Datenbestands 55
3.1.2.3 Überblick über die verfügbaren Datenbestände 55
3.1.2.4 Datenzugriffsmodelle 58
3.1.2.4.1 Datenzugriffsmodell am BIPS 58
3.1.2.4.2 Datenzugriffsmodell des SOCIUM 59
3.1.3 Anreicherung der Krankenkassendaten mit Todesursachen 59
3.1.3.1 Direkte Anreicherung mit Todesursachen 59
3.1.3.2 Indirekte Anreicherung mit Todesursachen (Todesursachenalgorithmus) 61
3.2 Bevölkerungsbasierter Ansatz – erweiterter Registerdatenbestand 62
3.2.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz 62
3.2.2 Datengrundlage im bevölkerungsbasierten Ansatz 64
3.2.2.1 Gründe für die verspätete Bereitstellung des rDZS-Datenbestands 64
3.2.2.2 Überblick über die verfügbaren Datenbestände 65
3.2.3 Generierung des erweiterten Registerdatenbestands 66
3.3 Ansatzübergreifende Auswertung – erweiterter Kohortenabgleich 67
3.3.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz 68
3.3.2 Datengrundlage im erweiterten Kohortenabgleich 69
3.3.2.1 Gründe für die Nichtrealisierung eines mDZS-Datenbestands 69
3.3.2.2 Datenbestand des erweiterten Kohortenabgleichs 69
3.3.3 Durchführung eines Kohortenabgleichs im LKR NRW 70
4 QUALITÄTSSICHERUNG 74
4.1 Interne Qualitätssicherung 74
4.2 Externe Qualitätssicherung 77
4.2.1 Hauptstudie I 77

4.2.2 Hauptstudie II 78

5 KASSENBASIERTER ANSATZ 83

5.1 Methodik 84

5.1.1 Emulated Target Trial 84

5.1.1.1 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) 86

5.1.2 Studienpopulation 87

5.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien 87

5.1.2.2 Exposition (Teilnahme am MSP) 91

5.1.2.3 Endpunkt Tod durch Brustkrebs 93

5.1.2.3.1 Todesursachenalgorithmus 94

5.1.2.3.2 Inzidenzalgorithmus 96

5.1.2.4 Kovariablen 98

5.1.2.5 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krankenkassendaten 103

5.1.3 Aktualisierung des Studienprotokolls 105

5.1.4 Auswertungen: deskriptive, statistische und weiterführende Analysen 108

5.1.4.1 Deskriptive Analysen 108

5.1.4.2 Statistische Analysen zur Brustkrebsmortalität 109

5.1.4.2.1 Statistische Modellierung und Korrektur für Selbstselektion 111

5.1.4.2.2 Konkurrierende Ereignisse 112

5.1.4.3 Weiterführende Analysen 113

5.1.4.3.1 Negative Control Outcome-Analysen mit Darmkrebs als Endpunkt 113

5.1.4.3.2 Bias-Analysen bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese und Rauchen 114

5.1.4.3.3 Analysen zum Endpunkt Tod durch andere Ursachen 115

5.1.4.3.4 Analysen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten 117

5.2 Ergebnisse 118

5.2.1 Auswertungen im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS 118

5.2.1.1 Deskriptive Analysen 118

5.2.1.1.1 Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen 118

5.2.1.1.1.1 Selektion der Studienkohorte 119

5.2.1.1.1.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung 121

5.2.1.1.1.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle 125

5.2.1.1.2 Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen 126

5.2.1.1.2.1 Selektion der Studienkohorte 127

5.2.1.1.2.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung 129

5.2.1.1.2.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle 132

5.2.1.2 Statistische Analysen zur Brustkrebsmortalität 134

5.2.1.2.1 Studienkohorte 50 bis 69 Jahre 134

5.2.1.2.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre 138

5.2.1.2.3 Studienkohorte 50 bis 54 Jahre (Sensitivitätsanalyse) 141

5.2.1.3 Weiterführende Analysen 142

5.2.1.3.1 Negative Control Outcome-Analysen mit dem Endpunkt „Darmkrebs-inzidenz“ 142

5.2.1.3.2 Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese 145

5.2.1.3.3 Bias-Analyse bzgl. Rauchen 147

5.2.1.3.4 Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ 148

5.2.1.3.5 Analysen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten 154

5.2.2 Auswertungen im ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM 157

5.2.2.1 Deskriptive Analysen 157
5.2.2.1.1 Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen 157
5.2.2.1.1.1 Selektion der Studienkohorte 157
5.2.2.1.1.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung 159
5.2.2.1.1.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle 164
5.2.2.1.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre zu Baseline 165
5.2.2.1.2.1 Selektion der Studienkohorte 165
5.2.2.1.2.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung 167
5.2.2.1.2.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle 170
5.2.2.2 Statistische Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ 172
5.2.2.2.1 Studienkohorte 50 bis 69 Jahre 172
5.2.2.2.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre 174
5.2.2.2.3 Studienkohorte 50 bis 54 Jahre (Sensitivitätsanalyse) 177

5.3 Fazit 178

6 BEVÖLKERUNGSBASIERTER ANSATZ 180

6.1 Methodik 181

6.1.1 Ökologische Studien zur Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität . 182

6.1.2 Analysen zur Brustkrebsmortalität 183

6.1.2.1 Erstellung des Auswertungsdatenbestandes 183
6.1.2.2 (Übergreifende) deskriptive Auswertungen 190
6.1.2.3 Übersicht der Auswertungsansätze für die Evaluation der Brustkrebsmortalität 194
6.1.2.4 Personenzeitbasierte Kohortenanalyse 196
6.1.2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien 197
6.1.2.4.2 Simulation des Einladungsdatums 198
6.1.2.4.3 Exposition (Teilnahme am MSP) 199
6.1.2.4.4 Endpunkt Tod durch Brustkrebs 200
6.1.2.4.5 Nachbeobachtungszeitraum 200
6.1.2.4.6 Statistische Analysen 200
6.1.2.5 Emulated Target Trial 201
6.1.2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien 201
6.1.2.5.2 Exposition (Teilnahme am MSP) 202
6.1.2.5.3 Endpunkt Tod durch Brustkrebs 203
6.1.2.5.4 Nachbeobachtungszeitraum 203
6.1.2.5.5 Statistische Analysen 203
6.1.2.6 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) 204
6.1.2.6.1 Korrekturfaktorenansatz 205
6.1.2.6.1.1 Ursprünglicher Korrekturfaktorenansatz 207
6.1.2.6.1.2 Weiterentwickelter Korrekturfaktorenansatz nach Spix et al. (2016) 209
6.1.2.6.1.3 Vorhabenspezifische Weiterentwickelung des Korrekturfaktorenansatzes 211
6.1.2.6.1.3.1 Bestimmung eines Trendfaktors für NRW 213
6.1.2.6.1.3.2 Ableitung eines Trendfaktors anhand von Entwicklungen der Brustkrebsmortalität in anderen europäischen Ländern 215

6.1.2.6.1.3.3 Ableitung eines Trendfaktors anhand der Entwicklung der Brustkrebsmortalität einer angrenzenden Altersgruppe in Deutschland 218
6.1.2.6.1.3.4 Ableitung eines Trendfaktors anhand von Kombinationsmodellen aus NRW, europäischen Ländern und der angrenzenden Altersgruppe 220
6.1.2.6.1.3.5 Sensitivitätsanalysen 221
6.1.2.6.2 Negative Control Outcome-Ansätze 223
6.1.2.6.2.1 Klassische Negative Control Outcome-Analyse 223
6.1.2.6.2.2 Erweiterter Negative Control Outcome-Ansatz 224
6.1.2.6.3 Ableitung von Unsicherheitsintervallen für korrigierte Effektschätzer 229
6.1.3 Weiterführende Analysen als Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität 233
6.2 Ergebnisse 237
6.2.1 Ökologische Studien zur Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität . 237
6.2.2 Analyse zur Brustkrebsmortalität 240
6.2.2.1 Darstellungen der übergreifenden deskriptiven Analysen 240
6.2.2.2 Personenzeitbasierte Kohortenanalyse 263
6.2.2.3 Emulated Target Trial 267
6.2.2.4 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) 269
6.2.2.4.1 Korrekturfaktorenansätze 269
6.2.2.4.1.1 Ursprünglicher Korrekturfaktorenansatz 270
6.2.2.4.1.2 Vorhabenspezifische Weiterentwicklung des Korrekturfaktorenansatzes ... 271
6.2.2.4.2 Negative Control Outcome-Ansätze 281
6.2.2.4.2.1 Klassische Negative Control Outcome-Analysen 281
6.2.2.4.2.2 Erweiterter Negative Control Outcome-Ansatz 283
6.2.2.5 Sensitivitätsanalysen 287
6.2.2.6 Bewertung des Effekts unsystematischer und systematischer Fehlerquellen auf die Ergebnisse 289
6.2.3 Weiterführende Analysen als Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität 291
6.3 Fazit 294
7 ANSATZÜBERGREIFENDE AUSWERTUNGEN 297
7.1 Methodik 297
7.1.1 Bildung der Analysepopulationen 298
7.1.2 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krankenkassen- und den durch einen Abgleich verknüpften Krebsregisterdaten 301
7.1.2.1 Informationen zur Brustkrebserkrankung im ZEBra-Krankenkassen- Teildatenbestand 302
7.1.2.2 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krebsregisterdaten des LKR NRW 304
7.1.3 Analysepopulation 1: Prüfung der Repräsentativität 305
7.1.4 Analysepopulationen 2 und 4: Prüfung der Übereinstimmung von Informationen zwischen Krankenkassen- und Krebsregisterdaten 306
7.1.5 Analysepopulationen 3 und 4: Charakterisierung der Brustkrebsfälle hinsichtlich detaillierter Tumorinformationen 307

7.2 Ergebnisse ... 307
7.2.1 Vergleich der Abgleichtreffer mit Brustkrebs mit allen Brustkrebsfällen aus NRW (Repräsentativitätsprüfung) ... 308
7.2.2 Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus in der Analysepopulation 2 ... 310
7.2.3 Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 3, stratifiziert nach Detektionsmodus ... 311
7.2.4 Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus bei Brustkrebsfällen in Analysepopulation 4 ... 312
7.2.5 Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 4 ... 314
7.3 Fazit ... 315
8 DISKUSSION ... 317
8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse ... 317
8.2 Einordnung in die Literatur ... 318
8.3 Kassenbasierter Ansatz ... 321
8.3.1 Endpunkterfassung ... 321
8.3.2 Untersuchte Strategien der MSP-Teilnahme ... 323
8.3.3 Kontrolle bzw. Vermeidung von Verzerrungen ... 323
8.3.4 Ergänzende deskriptive Analysen ... 326
8.3.5 Unterschiede in den Datenbeständen von BIPS und SOCIUM ... 327
8.4 Bevölkerungsbasierter Ansatz ... 328
8.4.1 Stärken und Schwächen ... 329
8.4.2 Einordnung der analysespezifischen Ergebnisse ... 329
8.4.2.1 Vergleich und Interpretation der Analysestrategien ... 329
8.4.2.2 Effekt von Korrekturfaktoren ... 332
8.4.3 Fazit bevölkerungsbasierter Ansatz ... 336
8.5 Zusammenführung und Vergleich der Ergebnisse des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes ... 337
8.6 Übergeordnete Diskussionspunkte ... 339
8.6.1 Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ ... 339
8.6.2 Repräsentativität und Generalisierbarkeit ... 344
8.6.3 Versorgungspfade nach Diagnose ... 346
8.6.4 Screening außerhalb des MSP (sogenanntes graues Screening) ... 348
8.6.5 Nutzen-Risiko-Abwägungen ... 349
8.6.6 Übertragbarkeit auf andere Früherkennungsprogramme ... 350
9 SCHLUSSFOLGERUNG ... 351
LITERATURVERZEICHNIS ... 352

SOFTWARE FÜR DIE EVALUATION 367

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 368

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 371

TABELLENVERZEICHNIS 376

GLOSSAR 383

ANHANGSVERZEICHNIS 394

GENERALUNTERNEHMER

Universität Münster:

Maren Bastos, MSc
Julia Böhnke, MSc
Dipl.-Stat. Nadine Bonberg
Laura Buschmann, MSc
Univ.-Prof. em. Dr. Hans-Werner Hense
Univ.-Prof. Dr. André Karch, MSc
Nicole Kubiak, MA
Prof. Dr. Heike Minnerup, MSc
Nicole Niehoff, MSc
Anna Röhlig, MSc
Dr. Nicole Rübsamen
Dr. Jennifer Sobiech-Wolf
Hanna Wellmann, BA
Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wellmann

UNTERAUFTRAGNEHMER

Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen:

Dr. Sebastian Bartholomäus
Sven Eppe, MSc
Jasper Heilmann, MSc
Dr. Johannes Hüsing
Manuel Jerosch, BSc
Florian Oesterling, MSc
Dr. Andres Schützendübel
Univ.-Prof. Dr. Andreas Stang, MPH
Dipl.-Stat. Ina Wellmann

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

Dr. Malte Braitmaier
Univ.-Prof. Dr. Vanessa Didelez
Univ.-Prof. Dr. Ulrike Haug
Dr. Miriam Heinig
Dr. Bianca Kollhorst
Dr. Ingo Langner
Univ.-Prof. Dr. Hajo Zeeb

SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen:

Dr. Jonas Czwikla
Franziska Heinze, MSc
Univ.-Prof. Dr. Heinz Rothgang

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Ziele

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland (Krebs in Deutschland für 2019/2020, 2023). Ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung verbessert die Therapiemöglichkeiten und reduziert damit die Wahrscheinlichkeit, an der Erkrankung zu versterben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009). Die zweidimensionale Mammographie, eine Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust, ist ein etabliertes Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung. Im Juni 2002 beschloss der Deutsche Bundestag basierend auf Empfehlungen europäischer Leitlinien die Einführung eines Mammographie-Screening-Programms (MSP) für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland. Ziel der Einführung des MSP war es dabei, mittels eines organisierten, bevölkerungsbezogenen und qualitätsgesicherten Screeningprogramms die Brustkrebsmortalität durch die Identifikation von Brustkrebserkrankungen in prognostisch günstigeren Tumorstadien senken zu können (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023). Gleichzeitig sollte die Belastung für die teilnehmenden Frauen möglichst gering gehalten werden, insbesondere hinsichtlich der im Rahmen der Untersuchung auftretenden Strahlenexposition sowie möglicher falsch-positiver und falsch-negativer Befunde.

Im Januar 2004 trat ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur entsprechenden Erweiterung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie in Kraft, woraufhin zwischen 2005 und 2008 das MSP bundesweit eingeführt wurde. Der Aufbau des Programms erfolgte schrittweise unter Federführung der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG). Hierzu wurden ab Einführung des MSPs Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre schriftlich zum Screening eingeladen. Ab Juli 2024 wurde die obere Altersgrenze des MSP auf 75 Jahre ausgeweitet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2023).Die Einführung des deutschen MSP wurde wissenschaftlich durch Wirksamkeitsnachweise aus internationalen randomisierten kontrollierten Studien begründet. Allerdings lagen diese Studien größtenteils mehrere Jahrzehnte zurück. Seitdem haben sich sowohl die Behandlungsmöglichkeiten, v.a. für fortgeschrittenen Brustkrebs, als auch die Mammographietechnik verbessert, so dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Situation in Deutschland nur bedingt gegeben war.

Vor diesem Hintergrund sowie den besonderen strahlenschutzrechtlichen Anforderungen zur Aufrechterhaltung der Genehmigung des MSPs wurde im Rahmen des hier beschriebenen Ressortforschungsvorhabens eine wissenschaftliche Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen MSP durchgeführt, die die spezifischen Herausforderungen des deutschen Gesundheitssystems berücksichtigte.
Aufgrund der Art der Implementierung des deutschen MSP waren die typischerweise für Evaluationen eingesetzten Studiendesigns wie z.B. randomisierte oder quasi-experimentelle Studien nicht umsetzbar. Stattdessen wurde die wissenschaftliche Evaluation mithilfe sich ergänzender epidemiologischer Beobachtungsstudien umgesetzt, die unterschiedliche Datenquellen mit jeweils eigenen Stärken und Limitationen nutzten. Hierfür wurde im Rahmen zweier Machbarkeitsstudien (2012 bis 2016) und zweier Hauptstudien (2018 bis 2024) schrittweise eine Strategie konvergierender Evidenzen entwickelt und umgesetzt, bei der komplementäre Auswertungsansätze mit verschiedenen Datenquellen und Analysekonzepten so kombiniert wurden, dass eine möglichst hohe Validität und Plausibilität der Vorhabenergebnisse sichergestellt werden konnte.

Methodisches Konzept des Ressortforschungsvorhabens

Die Arbeiten im Ressortforschungsvorhaben umfassten die Generierung der Analysedatenbestände auf Basis unterschiedlicher Datenquellen und die sich daran anschließende Datenauswertung.

Zunächst wurden hierfür mögliche Datenquellen identifiziert und rechtliche Rahmenbedingungen zur Nutzung dieser Datenquellen geprüft. Anschließend wurden die als geeignet identifizierten Datenquellen (insbesondere Krankenkassendaten und Krebsregisterdaten) gesichert und in Teilen miteinander verknüpft. Parallel dazu wurde die Strategie der konvergierenden Evidenzen entwickelt, indem die verfügbaren Datenquellen durch komplementäre Analysekonzepte in verschiedenen, sich ergänzenden Auswertungsansätzen ausgewertet wurden, um die Robustheit der Ergebnisse zu maximieren. Dabei konnten zwei eigenständige Ansätze aufgebaut und umgesetzt werden.

Im Rahmen des sogenannten *kassenbasierten Ansatzes* wurden Daten von verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen, die u.a. Informationen über die Teilnahme am MSP und über Brustkrebserkrankungen enthalten, zusätzlich mit Todesursacheninforma-

tionen angereichert, welche in Krankenkassendaten nicht vorhanden sind. Die Anreicherung erfolgte mittels eines Algorithmus, der zuvor unter Verwendung von Todesursacheninformationen aus epidemiologischen Krebsregistern validiert wurde. Mittels eines Emulated Target Trial-basierten Studiendesigns wurde dann der kausale Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität geschätzt. Der Emulated Target Trial hat dabei zum Ziel, eine Beobachtungsstudie so zu konzipieren, dass sie möglichst genau an eine prospektiv geplante randomisierte Interventionsstudie angelehnt ist und sogenannte Design-induzierte Verzerrungen minimiert werden. Dabei wurde für Variablen korrigiert, die mit der individuellen Entscheidung für oder gegen eine MSP-Teilnahme (Selbstselektion) zusammenhängen und zu Ungleichheiten der Gruppen führen könnten, wie etwa die Art und Anzahl von Begleiterkrankungen oder die Einnahme einer Hormonersatztherapie.

Im sogenannten *bevölkerungsbasierten Ansatz* wurden primär Daten des LKR NRW, des epidemiologischen Krebsregisters Nordrhein-Westfalens, genutzt, welche Informationen zur MSP-Teilnahme, zu Brustkrebserkrankungen sowie zu Todesursachen beinhalten. Diese wurden mit Daten zur Gesamtbevölkerung Nordrhein-Westfalens zusammengeführt, um die in den LKR NRW-Daten nicht enthaltene Gruppe der nichtverstorbenen Frauen ohne Brustkrebserkrankung und ohne MSP-Teilnahme zu ergänzen. Auch im bevölkerungsbasierten Ansatz musste sichergestellt werden, dass sowohl Design-induzierte Verzerrungen als auch Verzerrungen durch Selbstselektion minimiert werden, um den kausalen Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität zu schätzen. Zur Vermeidung Design-induzierter Verzerrungen wurde, analog zum kassenbasierten Ansatz, ein Emulated Target Trial durchgeführt. Hinsichtlich der Verzerrungen durch Selbstselektion war im bevölkerungsbasierten Ansatz jedoch keine *direkte* Korrektur möglich, da Krebsregisterdaten im Gegensatz zu Krankenkassendaten keine Informationen zu möglichen Verzerrungsquellen enthalten. Daher wurden zwei indirekte Verfahren zur Korrektur der Selbstselektion eingesetzt. Einerseits wurde eine Instrumentvariablenanalyse durchgeführt, die die Größe der durch Selbstselektion entstehenden Verzerrung anhand eines Vergleichs mit einer externen, nicht vom MSP beeinflussten Bevölkerung schätzt. Im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens wurden hierfür sogenannte Korrekturfaktoren abgeleitet. Andererseits wurde eine Negative Control Outcome-Analyse durchgeführt, die den verzerrenden Effekt der Selbstselektion durch

einen Vergleich mit einem Endpunkt abschätzt, der nicht durch die MSP-Teilnahme beeinflusst wird.

Aus den beiden Auswertungsansätze ergaben sich insgesamt mehrere Effektschätzer, also Relative Risiken für Tod durch Brustkrebs bei MSP-Teilnehmerinnen im Vergleich zu MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Gemäß epidemiologischen Empfehlungen (Labrecque & Swanson, 2024) für die Präsentation von Ergebnissen aus komplementären Studiendesigns wurden diese Ergebnisse nicht in einen einzigen Effektschätzer zusammengefasst, sondern als plausibler Ergebnisbereich basierend auf den als besonders valide eingeschätzten Analysen berichtet.
In beiden Auswertungsansätzen wurden umfangreiche Analysen zur Überprüfung der Validität und Robustheit der berechneten Effektschätzer durchgeführt. Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurde zusätzlich mit der personenzeitbasierten Kohortenanalyse ein im Gegensatz zum Emulated Target Trial klassisches Studiendesign umgesetzt, um einen Vergleich mit früheren Beobachtungsstudien herzustellen.
Eine Teilmenge der Datenbasis des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes wurde zudem verknüpft, um Quervergleiche zwischen den Ansätzen zu ermöglichen und die Plausibilität der jeweiligen Annahmen der Ansätze in der direkten Gegenüberstellung prüfen zu können.

Ergebnisse

Die Analysen des kassenbasierten Ansatzes ergaben, dass die Brustkrebsmortalität von Frauen, die im Alter von 50 bis 69 Jahren mindestens einmal am MSP teilnahmen, im Vergleich zu Frauen ohne MSP-Teilnahme über einen maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren um etwa 30 % reduziert wurde. Die umfassenden Analysen zur Überprüfung der Validität bestätigten die Robustheit der Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich möglicher Verzerrungen durch Selbstselektion, d.h. hierfür konnte die in den Analysen erfolgreich kontrolliert werden. Weiterführenden Analysen zeigten auch, dass im Sinne der Selbstselektion potenziell verzerrende Variablen wie Rauchen oder eine Brustkrebs-Familienanamnese, die in Krankenkassendaten teilweise untererfasst sind, keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse hatten. Darüber hinaus stützen auch ergänzende deskriptive Analysen die Plausibilität der Ergebnisse. So wiesen beispiels-

weise die Brustkrebserkrankungen, die bei MSP-Teilnehmerinnen auftraten, eine prognostisch deutlich günstigere Stadienverteilung auf als diejenigen, die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auftraten.

Im bevölkerungsbasierten Ansatz konnte eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 20 bis 30 % als Effekt der MSP-Teilnahme nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der verschiedenen in der Emulated Target Trial-Analyse eingesetzten Verfahren zur Korrektur des Selbstselektionsbias zeigten zunächst eine etwas größere Heterogenität als im kassenbasierten Auswertungsansatz (Mortalitätsreduktionen zwischen 10 und 34 %). Im Laufe der Auswertungen konnte jedoch sowohl bei den Analysen mit Effektgrößen am oberen als auch am unteren Ende Einschränkungen in der Validität der jeweils genutzten Annahmen identifiziert werden. Unter Berücksichtigung der Stärke und Plausibilität der zugrunde liegenden Annahmen konnte der als plausibel eingeschätzte Ergebnisbereich daher noch weiter eingegrenzt werden. Umfangreiche ergänzende Analysen zeigten zudem, dass bei Variation der zugrundeliegenden Annahmen innerhalb plausibler Bereiche keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse zu erwarten sind.
In der sogenannten personenzeitbasierten Kohortenanalyse des bevölkerungsbasierten Ansatzes, die den Vergleich mit bisherigen Beobachtungsstudien ermöglichen sollte, zeigte sich eine höhere Mortalitätsreduktion, was aufgrund der unzureichenden Kontrolle möglicher Design-induzierter Verzerrungen auch erwartet worden war. Im bevölkerungsbasierten Ansatz ist daher die Validität der Ergebnisse des Emulated Target Trial-Ansatzes deutlich höher einzustufen, die demzufolge als primäre Ergebnisse dieses Auswertungsansatzes anzusehen sind.

Diskussion und Fazit

Im Rahmen dieses Ressortforschungsvorhabens wurde erstmals für Deutschland über eine Strategie der konvergierenden Evidenzen ein Datenquellen-übergreifendes Evaluationskonzept unter Berücksichtigung moderner epidemiologischer Methoden entwickelt und umgesetzt. Dieses Konzept ermöglicht eine valide Schätzung des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität und kann zukünftig als Basis für Evaluationen anderer organisierter Früherkennungsprogramme hinsichtlich der jeweiligen krebsspezifischen Mortalität dienen. Die Ergebnisse des Ressortforschungsvorhabens

zeigen, dass die Teilnahme am deutschen MSP die Brustkrebsmortalität über einer Nachbeobachtungszeit von bis zu ca. 10 Jahren um 20 bis 30 % reduziert. Diese Ergebnisse basieren auf umfassenden und sich ergänzenden Auswertungen, die auch zum Teil erstmals im deutschen Gesundheitssystem verknüpfte Datenquellen nutzen. Sie sind robust und konsistent über verschiedene Studiendesigns und statistische Ansätze hinweg. Angesichts der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Brustkrebstherapie und weiterer methodischer Fortschritte bei der Mammographietechnik, erscheint es sinnvoll, die im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens erarbeiteten Konzepte als Basis für etwaige aktualisierte Nutzen-Risiko- und Kosten-Nutzen-Bewertungen zu nutzen.

1 EINLEITUNG

Dieses Kapitel beschreibt das Ziel und den Hintergrund des Ressortforschungsvorhabens. Es legt die Notwendigkeit des Vorhabens dar, fasst den aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund sowie die Herausforderungen in der Entwicklung des Evaluierungskonzepts zusammen und gibt einen ersten Überblick über die methodischen Ansätze sowie die beteiligten Institutionen.

1.1 Begründung der Notwendigkeit der Durchführung des Ressortforschungsvorhabens

Im Jahr 2002 erfolgte auf Grundlage der Europäischen Leitlinie zur Qualitätssicherung in der Mammographie-Screening und -Diagnostik (EPQC; Perry et al., 2001) ein einstimmiger Beschluss des Deutschen Bundestages zur Einführung eines organisierten, bevölkerungsbezogenen und qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Programms (MSP), das eine nachhaltige Reduzierung der Brustkrebsmortalität zum Ziel hat. Nachdem am 01.01.2004 die um das MSP erweiterte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2004) des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten ist und daran anknüpfend die erforderlichen Verträge zur Versorgung geschlossen wurden, erfolgte von 2005 bis 2008 [1] ein schrittweiser Aufbau des MSP. Hierzu wurden bundesweit zertifizierte Screening-Einheiten (Untersuchungseinrichtungen), Zentrale Stellen (Organisation Einladungswesen) und Referenzzentren (Fortbildung Fachpersonal, Überwachung der Qualitätssicherung in den Screening-Einheiten) eingerichtet. Seit 2009 ist das MSP flächendeckend mit inzwischen 95 Screening-Einheiten in Deutschland implementiert.

Die zunächst zeitlich befristete Genehmigung gemäß § 25 Abs. 1 Röntgenverordnung (RöV; Bundesgesetzblatt, 2018b) beruhte dabei auf den Ergebnissen großer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zur Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchung außerhalb Deutschlands u.a. in den 1970er und 1980er Jahren (v.a. Schweden, USA, Kanada und Schottland; BMUV, 2018; Strahlenschutzkommission des BMU, 2002). Nach neuem Strahlenschutzrecht gemäß § 84 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG; , 2017) ist eine

[1] In der Literatur findet sich eine unterschiedliche Angabe zum Ende der Implementierungsphase des MSP. So wird diese entweder mit 2008 (z.B. Gemeinsamer Bundesausschuss) oder 2009 (z.B. KoopG) angegeben. In diesem Ressortforschungsvorhaben wurde die Implementierungsphase von 2005 bis 2008 definiert.

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, Klimaschutz, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMUKN; vor 2025 Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz, BMUV) dies vorsieht. Seit dem 31.12.2018 ist deshalb die Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung (BrKrFrühErkV; Bundesgesetzblatt, 2018a) vom 17.12.2018 die gültige Gesetzesgrundlage zur Durchführung des MSP. Die dazugehörige wissenschaftliche Bewertung stützt sich weiterhin auf die inzwischen schon 20 Jahre und länger zurückliegenden internationalen RCTs, die durch einzelne Nachbeobachtungen und durch mehrere Metaanalysen der RCTs ergänzt wurden (BMUV, 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 Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) am 23.05.2011 ein Ressortforschungsvorhaben zur Evaluation der Brustkrebsmortalität ausgeschrieben, welches über einen geplanten Zeitraum von ca. 10 Jahren vom damaligen Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB; jetzt BMUKN), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und den Trägern der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG [2]) finanziert wurde. Aufgrund der flächendeckend nicht-randomisiert erfolgten Einführung des MSP war eine Evaluation im Rahmen eines (cluster-)RCT als Goldstandard der Evidenzgewinnung in Echtzeit nicht möglich. Stattdessen wurde eine Strategie der konvergierenden Evidenzen eingesetzt, 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, die das Ziel hat, den Nutzen des MSP bezüglich des Endpunktes „Tod durch Brustkrebs“ zu untersuchen, soll die wissenschaftliche Nutzen-Risiko-Beurteilung zur (strahlenschutzrechtlichen) Genehmigung dieser Früherkennungsuntersuchung aktualisiert werden (BMUV, 2018). Eine Evaluation der hierfür ebenfalls relevanten Konsequenzen des MSP bezüglich anderer Nutzenendpunkte (wie z.B. Lebensqualität), möglicher Überdiagnosen sowie strahleninduzierter Folgeerkrankungen war nicht Teil des Ressortforschungsvorhabens.

[2] Träger der KoopG sind der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen & die Kassenärztliche Bundesvereinigung

1.2 Stand von Wissenschaft und Technik

Um während des Ressortforschungsvorhabens jederzeit den aktuellen Stand der internationalen Literatur in die Vorhabenplanung einbeziehen zu können, wurde anknüpfend an die Vorarbeiten der Machbarkeitsstudien (s. Kapitel 2.1) auch in den Hauptstudien I und II die beste verfügbare wissenschaftliche Evidenz zur Epidemiologie und Versorgung von Brustkrebs innerhalb des Ressortforschungsvorhabens identifiziert und zusammengestellt. Zur Sicherstellung einer angemessenen Ergebnisqualität erfolgte dabei eine systematische Literaturrecherche auf Basis einer standardisierten Arbeitsanweisung (Standard Operating Procedure, SOP), um Studien zu nationalen und internationalen Trends in der Brustkrebsinzidenz, Stadien-spezifischen Inzidenzen, Intervallkarzinomraten, Trends in der Brustkrebsmortalität im nationalen und internationalen Kontext, Evaluationsresultaten aus systematischen MSPs in anderen Ländern, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien zum Thema, Studien zur Überdiagnose im MSP, Studien zum Selbstselektionsbias bei MSP-Teilnahme, Studien zur Therapie nach Brustkrebs, Studien zur Lebensqualität nach Brustkrebs und Studien zu prognostischen Faktoren (Hormonrezeptorstatus, Brustdichte) von Brustkrebs zu identifizieren. Gemäß der SOP wurde in der Datenbank PubMed mit einem vorab definierten Suchalgorithmus (s. Anhang A: Tabelle A-1), im zunächst halbjährlichen und später jährlichen Rhythmus eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Danach erfolgte die Aufbereitung und die Bereitstellung in einer für alle Projektpartner zugänglichen Datenbank. Die Projektpartner wurden zudem über jede Aktualisierung informiert, da diese Zusammenstellung der aktualisierten Literatur die Grundlage für die kontinuierliche Anpassung und Erweiterung der Auswertungskonzepte in der Hauptstudie war. Zum Ende der Hauptstudie II waren 873 Artikel in der Datenbank zugänglich (Auflistung aller im Ressortforschungsvorhaben hinzugefügter Artikel, s. Anhang A: Tabelle A-2).

Während in der Hauptstudie I zahlreiche richtungsweisende Studien und neue methodische Ansätze identifiziert werden konnten, die enormen Einfluss auf die weitere konzeptionelle Ausgestaltung des Ressortforschungsvorhabens hatten, konnte in der Hauptstudie II nur punktuell neue Literatur identifiziert werden, die für die Durchführung der Hauptstudie relevant war. Es wurden allerdings zusätzliche spezifische Literaturrecherchen durchgeführt, um Einzelaspekte der Interpretation der Ergebnisse näher zu beleuchten oder methodische Lösungsansätze für entstehende Herausforderungen (z.B.

in der Ableitung von Konfidenzintervallen) zu identifizieren. Im Folgenden werden die während den Hauptstudien I und II identifizierten und für das Ressortforschungsvorhaben relevanten Studien übergeordnet dargestellt und zusammengefasst.

Insgesamt 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 von Früherkennungsprogrammen mittels Beobachtungsdaten auftreten.

Die Erkenntnisse zur Veränderung der Brustkrebsepidemiologie in Deutschland bilden in ihrer zeitlichen Abfolge auch die Abfolge der zu erwartenden Änderungen nach Einführung eines Früherkennungsprogramms ab. Nachdem Simbrich et al. im Jahr 2016 gezeigt hatten, dass die Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien in der gesamten anspruchsberechtigten Bevölkerung von NRW signifikant gesunken war, konnte eine erste Studie mit längerer individueller Nachbeobachtungszeit von regelmäßigen MSP-Teilnehmerinnen in NRW 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). 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). In einer vielbeachteten ökologischen Studie aus dem Jahr 2021 zeigten Waldmann et al. (2021), dass in der anspruchsberechtigten Altersgruppe zwischen 2003 und 2018 ein Rückgang der Brustkrebsmortalität in Deutschland von 20 bis 30 % zu beobachten ist. Im gleichen Zeitraum kam es allerdings auch in der nicht anspruchsberechtigten Altersgruppe der 40 bis 49 Jahre alten Frauen zu einem Rückgang der Brustkrebsmortalität um 15 %. Zudem beginnen die jeweiligen Trends schon deutlich bevor ein kausaler Effekt der MSP-Teilnahme zu erwarten wäre, so dass die Interpretation der Rückgänge in der Brustkrebsmortalität als kausale Folge der Implementierung des MSP nur eingeschränkt möglich ist.

Unabhängig von den Limitationen einzelner Studien deuten alle identifizierten unterstützenden Analysen darauf hin, dass im deutschen MSP die nach Einführung eines

effektiven Früherkennungsprogramms zu erwartenden Veränderungen in der Häufigkeit und Schwere von Brustkrebsfällen auch tatsächlich beobachtet werden können. Evidenz zum Effekt der Teilnahme am deutschen MSP auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs" aus Individualdatenstudien konnte – wie erwartet – nicht identifiziert werden.

Im Zeitraum der Durchführung der Hauptstudien kam es auch zu zahlreichen Weiterentwicklungen methodischer Ansätze, die für das Ressortforschungshaben von hoher Relevanz waren, da sie die Vermeidung und Korrektur von typischerweise bei Screeningevaluationen auftretenden Verzerrungen ermöglichten (s. auch Kapitel 1.5). Eine ganz zentrale methodische Entwicklung innerhalb der Laufzeit der Hauptstudie I war die erstmalige Anwendung eines sogenannten *Emulated Target Trials* auf Fragestellungen zur Effektivität von Früherkennungsprogrammen auf Bevölkerungsebene. Der Begriff „Emulated Target Trial" wurde erstmals 2016 in die wissenschaftliche Literatur eingeführt (Hernán & Robins, 2016), um ein methodisches Vorgehen zu beschreiben, bei dem anhand von Beobachtungsdaten ein RCT zu einer bestimmten Fragestellung (der Target Trial) möglichst genau nachgebildet (emuliert) wird, wenn der RCT selbst nicht durchführbar ist. Ein wesentlicher Vorteil dieses Ansatzes liegt im rigorosen Vorgehen bei der notwendigen Definition aller für das Studiendesign wichtigen Einzelaspekte. Im Jahr 2017 wurde erstmals ein Emulated Target Trial im Kontext der Krebsprävention zur Einschätzung der Effektivität des Koloskopie-Screenings im US-amerikanischen Medicare-Programm (beschränkt auf die Altersklasse über 70 Jahren) eingesetzt (García-Albéniz et al., 2017). In dieser Arbeit konnten die Autoren klar herausarbeiten, dass gerade die genaue zeitabhängige Definition der Einschlussfähigkeit der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in die jeweiligen Behandlungsgruppen des Emulated Target Trials einen wesentlichen Faktor bei der unverzerrten Effektschätzung darstellt, der durch Aufsetzen wiederholter, sich im Zeitpunkt des Studienbeginns unterscheidender Trials umgesetzt werden kann (sogenannte *Clone Censor Weight*-Ansatz eines Emulated Target Trial). Dies war auch bei der Evaluation des deutschen MSP von zentraler Bedeutung – vor allem, da aufgrund des nicht gespeicherten Einladungsdatums zum MSP der Zeitpunkt der Entscheidung gegen eine mögliche MSP-Teilnahme unklar blieb. Die Emulated Target Trial-Methodik wurde 2020 erstmals für eine Fragestellung zur Effektivität des MSP (bei über 70-jährigen Frauen) erfolgreich angewendet (García-Albéniz et al., 2020). Sie wurde während der beiden Hauptstudien in Zusammenarbeit mit den Autorinnen und Autoren

dieser Studie für die Anwendung im Ressortforschungsvorhaben weiterentwickelt und schließlich in beiden Auswertungsansätzen als primäres Studiendesign eingesetzt. Während der Emulated Target Trial-Ansatz zwar sogenannte *zeitabhängige* Verzerrungen vermeiden kann, stellt er an sich keine Lösung für eine Reduktion der durch Selbstselektion in die Gruppe der gescreenten Frauen entstehenden Verzerrungen der Effektschätzer dar. Neben den schon im Rahmen der Machbarkeitsstudien identifizierten Ansätzen der (teilweise hochdimensionalen) *Propensity Scores*, die sich besonders für eine Korrektur einer Vielzahl individueller Charakteristika eignen (wie sie in Krankenkassendaten verfügbar sind), wurden auch andere Konzepte zur Reduzierung des Selbstselektionsbias weiterentwickelt und für Fragestellungen zur Effektivität des MSP eingesetzt. Dies umfasst insbesondere Korrekturmöglichkeiten bei weitgehendem Fehlen individueller Personenmerkmale (wie im bevölkerungsbasierten Ansatz), die sich in den Machbarkeitsstudien im Wesentlichen auf sogenannte Korrekturfaktorenansätze beschränkten. So haben Lousdal et al. im Jahr 2020 ein weiteres modernes Konzept zur Kontrolle von Verzerrungen in Beobachtungsstudien eingesetzt, das sogenannte *Negative Control*-Design (Lousdal et al., 2020). Sie evaluierten inwiefern die Teilnahme am MSP nicht nur mit einer Reduktion der Brustkrebsmortalität, sondern auch mit der Reduktion der Mortalität durch andere Todesursachen (wie z.B. Unfälle oder andere onkologische Erkrankungen) verbunden war (*Negative Control Outcome*-Ansatz). Zusätzlich wurde untersucht, ob die Nutzung einer anderen präventiven Maßnahme (z.B. Teilnahme an Zahnvorsorgeuntersuchungen) in der Studienpopulation mit einer reduzierten Brustkrebsmortalität verbunden war (*Negative Control Exposure*-Ansatz). Durch Nutzung dieser sogenannten negativen Kontrollen kann indirekt abgeschätzt werden, ob eine Verzerrung durch Selbstselektion vorliegt bzw. ob schon vorab angewendete Korrekturverfahren die entsprechende Verzerrung tatsächlich korrigieren können. Liegt keine Verzerrung vor oder ist sie ausreichend korrigiert, würde man erwarten, dass sich für die negativen Kontrollen kein Effekt zeigt. Bei der Auswahl der negativen Kontrollen müssen allerdings zahlreiche Annahmen berücksichtigt werden, die die Umsetzung eines solchen Ansatzes für Krebsfrüherkennungsevaluationen in der Praxis deutlich erschweren. In beiden Ansätzen des Ressortforschungsvorhabens wurden mit unterschiedlicher Zielsetzung Negative Control Outcome-Ansätze genutzt, die auf den Überlegungen von Lousdal und Kollegen aufbauen.

Während der Laufzeit der Hauptstudie II stellten Vratanar und Pohar Perme (2023) zudem ein vieldiskutiertes theoretisches Konzept zur Evaluation von Früherkennungsprogrammen auf Basis von reinen Überlebenszeitdaten vor. Dieses Vorgehen wurde in der Literatur bis dahin als kaum umsetzbar beschrieben, da zur Bestimmung eines unverzerrten Effekts Korrekturen für *Lead* und *Length Time Bias* notwendig sind, die nicht direkt aus Studiendaten ableitbar sind. Das von Vratanar und Pohar Perme vorgelegte Konzept löst diese Herausforderungen teilweise, vernachlässigt aber, dass auch Überlebenszeiten durch Selbstselektion verzerrt sein können. Im bevölkerungsbasierten Ansatz des Ressortforschungsvorhabens wurde dieser Ansatz als mögliches zusätzliches Auswertungskonzept diskutiert, am Ende aber aufgrund weiterhin bestehender Herausforderungen zurückgestellt. Außerhalb des Ressortforschungsvorhabens wurden jedoch entsprechende methodische Arbeiten mit internationalen Kooperationspartnern aufgenommen, um das Konzept weiterzuentwickeln und es in der Praxis besser einsetzbar zu machen.

Neben diesen methodischen Arbeiten, die neue Ansätze zur Korrektur oder Verhinderung von Verzerrungen zeigen, wurden auch Anpassungen statistischer Analyseansätze beschrieben, 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., 2017). Diese Darstellung wurde ebenfalls im bevölkerungsbasierten Ansatz des Ressortforschungsvorhabens eingesetzt.

Zusammenfassend zeigte sich während der Durchführung der Hauptstudien des Ressortforschungsvorhabens, dass die nach Einführung des MSP in Deutschland erwarteten Veränderungen in der Epidemiologie neu aufgetretener Brustkrebserkrankungen sich über einen Zeitraum von 20 Jahren hinweg auch tatsächlich wiederfinden. Eine direkte Evaluation des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität wurde jedoch bisher nicht durchgeführt. Der neu beschriebene methodische Ansatz des Emulated Target Trials wurde als primäres Studiendesign in die Planungen des Ressortforschungsvorhabens aufgenommen und zusammen mit den erstbeschreibenden Wissenschaftlern

und Wissenschaftlerinnen für die Anwendung im Ressortforschungsvorhaben optimiert. Die von Hanley und Kollegen beschriebene Methodik des zwei-dimensionalen Lexis-Diagramms und das Negative Control Outcome-Design wurden unterstützend in die Analysen des Ressortforschungsvorhabens aufgenommen und ergänzen im bevölkerungsbasierten Ansatz die in den Machbarkeitsstudien entwickelten Auswertungsansätze auf Basis sogenannter Korrekturfaktormethoden.

1.3 Mammographie-Screening-Programm

Das deutsche MSP ist ein organisiertes, bevölkerungsbezogenes und qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm, das über Melderegisterauszüge Frauen der grundsätzlich anspruchsberechtigten Altersgruppe (im Folgenden: anspruchsberechtigte Altersgruppe) identifiziert und ihnen über ein zentrales Einladungsverfahren einen Termin für eine Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchung in der für ihren Wohnort zuständigen Screening-Einheit vermittelt. Von der Einführung des Programms bis Juni 2024 wurden Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre zu einer (erneuten) Früherkennungsuntersuchung eingeladen. Im Juli 2024 wurde die obere Altersgrenze auf 75 Jahre angehoben. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Auswertungen im Ressortforschungsvorhaben, da nur Daten aus der Zeit vor der Anhebung der Altersgrenze ausgewertet wurden. Das MSP als von der KoopG koordiniertes und qualitätsgesichertes organisiertes Programm geht über die reine Mammographieuntersuchung hinaus und bietet entsprechend den Anforderungen der Europäischen Leitlinien (Perry et al., 2006) bei auffälligen Befunden auch eine weitere strukturierte Anbindung zur Befundabklärung und gegebenenfalls auch zur Therapiesteuerung.

Das MSP wurde zwischen 2005 und 2008 schrittweise bundesweit etabliert, wobei je nach Bundesland sukzessive größere Anteile der Frauen der anspruchsberechtigten Altersgruppe eingeladen wurden, bevor das MSP ab 2009 unter regulären Bedingungen als flächendeckend eingeführt gelten kann. Seitdem können Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Alter von 69 Jahren (bzw. seit 2024 bis zum Alter von 75 Jahren) alle 24 Monate eine Mammographie als Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen. Nicht teilnahmeberechtigt sind Frauen der anspruchsberechtigten Altersgruppe, bei denen in den letzten fünf Jahren Brustkrebs diagnostiziert wurde. Sie erhalten entsprechende Nachsorgeuntersuchungen außerhalb des MSP (über mindes-

tens 10 Jahre; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Für Frauen mit besonderen genetischen Prädispositionen für ein Mammakarzinom ist ebenfalls außerhalb des MSP eine intensivierte Früherkennung vorgesehen.

1.4 Auswertungsaufwand im Vergleich zu anderen Früherkennungsprogrammen

Das deutsche MSP wurde über einen Zeitraum von ca. 4 Jahren zwar schrittweise implementiert, allerdings ohne dass dies in Form eines (cluster-)RCT erfolgte, die zur Mortalitätsevaluation hätte genutzt werden können. Da aus der Implementierungsphase zwischen 2005 und 2008 keine Informationen verfügbar sind, wer zu welchem Zeitpunkt zur Teilnahme am MSP eingeladen wurde, war auch die Durchführung einer quasi-experimentellen Studie als zweite Wahl einer Mortalitätsevaluation nicht möglich. Seit Abschluss der flächendeckenden Einführung fehlt eine nicht-eingeladene Vergleichsgruppe. Außerdem steht das jeweilige Datum der Einladung im Rahmen des MSP nicht für Evaluationszwecke zur Verfügung.

Die Möglichkeiten, die sich unter diesen Voraussetzungen zur Evaluation boten, waren Beobachtungsstudien, und zwar Kohortenstudien mit einem direkten Vergleich der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Hierfür standen unterschiedliche Datenbestände zur Verfügung, die jedoch für den Forschungszweck (z.T. durch Datenverknüpfungen) erst erschlossen werden mussten bzw. in ihrer Gesamtheit aus Datenschutzgründen grundsätzlich nicht verbunden werden konnten. Im vorliegenden Ressortforschungsvorhaben stand deshalb zunächst die Entwicklung sowohl eines Datenflusskonzepts, das die zumindest teilweise Zusammenführung von Datenbeständen ermöglichte, als auch die Entwicklung eines Evaluierungskonzeptes, das im Sinne der Konvergenz der Evidenzen die verfügbaren Daten komplementär nutzt, um den kausalen Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität zu beurteilen, im Vordergrund.

1.5 Herausforderungen bei der Entwicklung eines Evaluierungskonzeptes

Bei der Entwicklung des Evaluierungskonzepts war es wichtig, die Herausforderungen von Beobachtungsstudien systematisch und umfassend zu berücksichtigen. Dazu zählen insbesondere zwei unterschiedliche Formen von Verzerrungen, die kontrolliert

bzw. vermieden werden müssen: der *Misalignment Bias* und der Selbstselektionsbias. Der sogenannte Misalignment Bias (auch *Design-induzierter Bias* oder *Time-related Bias* genannt), kann durch ein Studiendesign entstehen, bei dem – anders als bei einem RCT – die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Einteilung der Expositionsgruppen und der Beginn der Nachbeobachtungszeit zeitversetzt stattfinden (sogenannte *Misalignment at Time Zero*). Hieraus ergeben sich dann sogenannte zeitabhängige Verzerrungen des Ergebnisses, die zu einer Über- oder Unterschätzung des wahren (kausalen) Effektes führen können. Der Selbstselektionsbias entsteht durch eine Ungleichverteilung von prognoserelevanten Faktoren in den zu vergleichenden Expositionsgruppen, die mit der individuellen Entscheidung für oder gegen eine MSP-Teilnahme zusammenhängen. Diese als Confounding bezeichnete Verzerrung führt in der Regel zu einer Überschätzung der Wirksamkeit einer Intervention. Zu bedenken war außerdem, dass ein Teil der Frauen, die theoretisch anspruchsberechtigt sind, de facto nicht am MSP teilnehmen, weil sie z.B. aus anderen Gründen schwer erkrankt sind. Im kassenbasierten Ansatz wurde dem durch die Anwendung von Ausschlusskriterien Rechnung getragen (s. Kapitel 5.1.2.1).

1.6 Ziel des Ressortforschungsvorhabens

Ziel dieses Ressortforschungsvorhabens war die Evaluation des deutschen MSP bezüglich des Endpunktes „Tod durch Brustkrebs“.

1.7 Projektbeteiligte Institutionen

Das Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster (im folgenden Universität Münster genannt) koordinierte als Generalunternehmer die Durchführung des Ressortforschungsvorhabens. Darüber hinaus waren weitere fachlich ausgewiesene Institutionen als Unterauftragnehmer in die Mortalitätsevaluation des deutschen MSP eingebunden, die mit Teilprojekten betreut wurden. In der Hauptstudie II waren als Unterauftragnehmer – wie bereits in den Machbarkeitsstudien und der Hauptstudie I (s. Kapitel 2) – das Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen (im folgenden LKR NRW genannt; vor 2016 Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH, EKR NRW), das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH (im Folgenden BIPS genannt) und das SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der

Universität Bremen (im Folgenden SOCIUM genannt; vorheriges Zentrum für Sozialpolitik, ZeS) beteiligt. Das BfS fungierte als Projektträger, der das wissenschaftliche Konsortium, bestehend aus dem Generalunternehmer und den Unterauftragnehmern, fachlich begleitete und das Ressortforschungsvorhaben administrativ umsetzte. Gegründet durch das vormalige BMUB (jetzt BMUKN) in Kooperation mit dem BMG sowie der KoopG war ein Steuerungsgremium für die Schaffung organisatorischer und finanzieller Rahmenbedingungen zur erfolgreichen Durchführung des Ressortforschungsvorhabens verantwortlich. Das Steuerungsgremium setzte sich aus Vertreterinnen und Vertreter der Förderträger, des Robert Koch-Instituts (RKI), des BfS, der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden, aus einer Patientenvertretung sowie dem Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats zusammen. Der Wissenschaftliche Beirat, bestehend aus wissenschaftlich-fachlichen Experten und Expertinnen, beriet das Steuerungsgremium und begutachtete die Projektskizzen und -fortschritte der Auftragnehmer.

1.8 Aufbau des Berichts

Der Bericht ist in thematische Kapitel untergliedert. Zunächst wird die Historie des Ressortforschungsvorhabens, einschließlich der Machbarkeitsstudien und des ersten Teils der Hauptstudie, dargestellt (Kapitel 2). Es folgen die Beschreibung der Datengrundlagen (Kapitel 3) und der Maßnahmen zur internen und externen Qualitätssicherung der Datenqualität (Kapitel 4). Anschließend werden die Methoden und Ergebnisse der drei definierten Auswertungsansätze präsentiert (Kapitel 5 bis Kapitel 7). Darauf aufbauend werden die Ergebnisse diskutiert und in die wissenschaftliche Literatur eingeordnet (Kapitel 8), bevor abschließend fundierte Schlussfolgerungen gezogen werden (Kapitel 9).

2 HISTORIE DES RESSORTFORSCHUNGSVORHABENS

Das Ressortforschungsvorhaben wurde bereits im Jahr 2010 konzipiert und umfasste insgesamt vier Studienphasen. Von Juli 2012 bis September 2016 wurden zunächst zwei Machbarkeitsstudien durchgeführt, die zur Klärung der Umsetzbarkeit einer Evaluation des MSP aufgrund der komplexen Organisations- und Datenstrukturen des MSP und des deutschen Melde- und Gesundheitswesens sowie aufgrund datenschutzrechtlicher Vorgaben erforderlich waren. Die Machbarkeitsstudien stießen dabei auf erhebliche Herausforderungen bei der Nutzung bestehender Datenbestände. Erstens wurden die benötigten Datenbestände nicht gezielt für eine Evaluation erhoben, sondern mussten aus routinemäßig erhobenen Daten gewonnen werden, die den Evaluationsanforderungen nur bedingt entsprachen. Zweitens stammten diese Datenbestände von verschiedenen Datenhaltern und waren somit auf verschiedene Quellen verteilt, deren Zusammenführung nicht routinemäßig vorgesehen war und datenschutzrechtlichen sowie technischen Beschränkungen unterliegt. Trotz der bestehenden Herausforderungen kamen die Machbarkeitsstudien am Ende zu dem Ergebnis, dass die vorgesehene Mortalitätsevaluation grundsätzlich durchführbar ist.

An die Machbarkeitsstudien schloss sich von Januar 2018 bis März 2021 die Hauptstudie I an. Diese hatte zum Ziel, die in den Machbarkeitsstudien theoretisch entwickelten technischen und organisatorischen Abläufe in die Umsetzung zu überführen, die hierfür notwendigen Datenquellen zu sichern sowie konkrete Analysekonzepte zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ in verschiedenen Auswertungsansätzen zu entwickeln.

Im Folgenden werden die zentralen Elemente, Ziele und Ergebnisse der Machbarkeitsstudien (s. Kapitel 2.1) sowie der Hauptstudie I (s. Kapitel 2.2) zusammengefasst. Details zu den bereits abgeschlossenen Studienphasen können den frei zugänglichen Ressortforschungsberichten für die Machbarkeitsstudien [3] (Hense et al., 2017) und für die Hauptstudie I [4] (Karch et al., 2022) entnommen werden.

[3] https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2017050314273/3/BfS_2017_3610S40002-3614S40002.pdf
[4] https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2022030131647/3/BfS_2022_3617S42402_n.pdf

2.1 Machbarkeitsstudien

Die beiden Machbarkeitsstudien wurden durch die Universität Münster als Generalunternehmer koordiniert. In das damalige Projektkonsortium waren neben dem LKR NRW (vormals EKR NRW; *Modell EKR NRW*), dem BIPS und SOCIUM (zusammen *Modell GKV*, gesetzliche Krankenversicherung) als weitere fachliche ausgegliederte Unterauftragnehmer das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (*Modell KKR* (Klinische Krebsregister) *Sachsen*), die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und die Radiologie des Universitätsklinikums Münster eingebunden.

2.1.1 Zielsetzung und zentrale Arbeiten der Machbarkeitsstudie I

Die Machbarkeitsstudie I (01.07.2012 bis 30.09.2014) hatte zunächst zum Ziel, die Möglichkeiten zur Verknüpfung evaluationsrelevanter Datenbestände zu klären. Dabei wurde datenschutzrechtlich geprüft, ob Routinedatenbestände von verschiedenen Datenhaltern wie Krebsregistern, Krankenkassen und Screening-Einheiten zusammengeführt werden können, ohne gesetzliche Grundlagen anpassen oder zusätzliche Daten erheben zu müssen. Nachdem dies in der ersten Phase der Machbarkeitsstudie I positiv evaluiert wurde, war das zweite Ziel dieser Studienphase, etwaige Datenflüsse und datenzusammenführende Auswertungsmodelle zu entwickeln. Hierfür wurde ein Datenflusskonzept konzipiert, in dem die verschiedenen Datenbestände in einer Datenzusammenführenden Stelle (s. Anhang B.3) zusammengeführt, gespeichert und anonymisiert an eine Evaluierende Stelle (s. Anhang B.4) weitergegeben werden sollten. Von hier aus sollte dann eine Bereitstellung der generierten anonymisierten Datenbestände in weiteren Studienphasen des Ressortforschungsvorhabens erfolgen, aber auch, im Sinne der Nachnutzbarkeit, für andere Forschungsfragen bzw. Forschungsnehmer und Forschungsnehmerinnen im Anschluss an die Mortalitätsevaluation. Darüber hinaus wurden auch drei verschiedene Modelle zur Datenerfassung und -analyse für die Evaluation des MSP konzipiert und getestet. Die Hauptunterschiede zwischen den Modellen lagen in den verwendeten Datenquellen, dem geografischen Fokus und den spezifischen Schwerpunkten der Datenanalyse

- Das Modell EKR NRW basierte auf den rechtlichen Rahmenbedingungen des Krebsregistergesetzes in NRW. Es nutzte pseudonymisierte Datenbestände des

LKR NRW (im folgenden Krebsregisterdaten genannt) zu Brustkrebserkrankungen und zum Vitalstatus aller anspruchsberechtigten Frauen in NRW seit 2005. Diese Datenbestände sollten in einer Datenzusammenführenden Stelle mit Abrechnungsdatenbeständen der Kassenärztlichen Vereinigungen Nordrhein (KVNO) und Westfalen-Lippe (KVWL) zu den gesetzlich Krankenversicherten verknüpft werden, um die Kohorte der Anspruchsberechtigten (d.h. MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) individualbasiert zu identifizieren. Zusätzlich sollten Datenbestände der Screening-Einheiten zur MSP-Teilnahme und Screeninghistorie einbezogen werden, die dem LKR NRW routinemäßig vorliegen (s. Kapitel 3.2).

- Das Modell GKV zielte darauf ab, Kohorten von anspruchsberechtigten Frauen mithilfe verschiedener GKV-Datenbestände (im weiteren Krankenkassendaten genannt) abzubilden. Hier sollten Informationen zur MSP-Teilnahme, kurativer Mammographie, Brustkrebsdiagnose und anschließender Therapie über geeignete Abrechnungsziffern erfasst werden. Da Krankenkassendaten keine Informationen zu Todesursachen enthalten, sollte zur Erfassung der Todesursache Brustkrebs ein Todesursachenalgorithmus (s. Kapitel 2.1.3.3 und Kapitel 5.1.2.3.1) entwickelt werden, wobei zur Entwicklung und Validierung dieses Todesursachenalgorithmus ein Abgleich mit externen Datenquellen (d.h. Krebsregistern) erfolgen sollte.
- Das Modell KKR Sachsen beabsichtigte die Nutzung von Datenbeständen aus den vier KKR in Sachsen seit 2007. Der Fokus lag hier besonders auf klinischen Aspekten und den Auswirkungen neuer Therapieformen. Informationen zu anspruchsberechtigten Frauen sollten durch Verknüpfungen mit anderen Datenquellen wie Einwohnermeldeämtern, einzelnen Screening-Einheiten, Gesundheitsämtern und dem Gemeinsamen Krebsregister der ostdeutschen Bundesländer ergänzt werden.

2.1.2 Zielsetzung und zentrale Arbeiten der Machbarkeitsstudie II

Das Ziel der Machbarkeitsstudie II (01.01.2015 bis 30.09.2016) war die Erstellung eines Durchführungskonzepts mit konkreten Empfehlungen zur Ausgestaltung einer Hauptstudie. Dabei standen in der Studienphase Konzepte zur Kontrolle des Selbstselektionsbias (Confounding) im Vordergrund.

Eine weitere zentrale Arbeit war die Weiterentwicklung der Verfahren zum Datenexport

bis zur Einrichtung einer Datenzusammenführenden Stelle im Modell EKR NRW. Schließlich sollte auch die Verortung der Datenzusammenführenden Stelle entschieden werden, und die in der Machbarkeitsstudie I entwickelten Datenflüsse sollten bis hin zu einer Datenzusammenführenden Stelle für das Modell GKV angepasst und datenschutzrechtlich bewertet werden.
In einer Validierungsstudie wurden außerdem Sterbefälle aus Krankenkassendaten mit den im LKR NRW verfügbaren amtlichen Todesursachen abgeglichen, um die Krankenkassendaten mit der dort nicht verfügbaren Todesursache Brustkrebs anzureichern. Diese amtliche Todesursache Brustkrebs wurde dann genutzt, um einen für die Krankenkassendaten entwickelten Todesursachenalgorithmus zu validieren.
Des Weiteren sollten Datenbestände zu Therapieverfahren und Krankheitsverläufen in die Evaluation eingebunden und hierzu Verlaufsdaten der KKR hinzugezogen werden.

2.1.3 Ergebnisse der Machbarkeitsstudien

Im Folgenden werden die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der verschiedenen Teilvorhaben der Machbarkeitsstudien zusammenfassend beschrieben. Weitere Details können dem Ressortforschungsbericht der Machbarkeitsstudien (Hense et al., 2017) entnommen werden.

2.1.3.1 Datenzusammenführung in den verschiedenen Modellen

Das LKR NRW entwickelte unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben ein umfassendes Verfahren zur Datenzusammenführung,-anonymisierung, -speicherung und -weitergabe. Der Datenfluss umfasste die Extraktion und Transformation von Informationen verschiedener Datenhalter, die sichere Überverschlüsselung der personenidentifizierenden Daten durch einen Pseudonymisierungsdienst, den Transfer zu einer Datenzusammenführenden Stelle, die Datenverknüpfung und -aufbewahrung, sowie die Anonymisierung und Bereitstellung für eine Evaluierende Stelle und externe Forschungsnehmer (s. Anhang B). Das Konzept wurde so gestaltet, dass keine individuellen Einwilligungen oder neue gesetzliche Grundlagen erforderlich waren (s. Kapitel 3). Die für die Mortalitätsevaluation zu untersuchende Kohorte bestand aus vier Gruppen:

- MSP-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind,

- MSP-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind,
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind, und
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind.

Die datenschutzgerechte Zusammenführung und Anonymisierung der Datenbestände von verschiedenen Datenhaltern in einer Datenzusammenführenden Stelle basiert auf den erprobten und evaluierten Verfahren des LRK NRW. Dabei erfolgt eine Datenverknüpfung in der Datenzusammenführenden Stelle mittels eines probabilistischen Record Linkage auf Grundlage von so genannten Meldungszuordnungsnummern. Ein neues, sich daran anschließendes und als Blinde Anonymisierung (s. Anhang B) bezeichnetes Verfahren auf Basis verschlüsselter epidemiologischer Daten – mit der Option der Auswahl jeweils geeigneter Aggregationsstufen – erlaubt die Sicherstellung von zuvor quantitativ definierten Niveaus für Anonymität. Die damalige Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) äußerte im Juni 2015 keine datenschutzrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie auf Basis des eigens dafür konzipiertem Datenfluss- und Datenschutzkonzeptes.
Das LKR NRW entwickelte daraufhin die Software *SecuNym* zur Umsetzung des Datenfluss- und Datenschutzkonzepts. Die Software gliedert sich in verschiedene Module, die jeweils für die verschiedenen Datenhalter, für den Pseudonymisierungsdienst und die Datenzusammenführende Stelle entwickelt und erfolgreich getestet wurden. Zwei Datenflusskonzepte werden dabei grundlegend unterschieden: In einer *registerbasierten Datenzusammenführenden Stelle (rDZS)* sollten Datensätze des LKR NRW mit Datensätzen der Kassenärztlichen Vereinigungen (Modell EKR NRW) verknüpft werden, während eine *kassenbasierte Datenzusammenführende Stelle (kDZS)* die Minimaldatensätze der beteiligten gesetzlichen Krankenkassen aus dem Modell GKV verarbeiten sollte. Für die in NRW versicherten Frauen wurden Machbarkeitstests zu den Datenflusskonzepten (s. Anhang B: Abbildung B-1) der rDZS und kDZS erfolgreich durchgeführt.

2.1.3.1.1 Modell EKR NRW (ab Hauptstudie I “bevölkerungsbasierter Ansatz”)

Für die Umsetzung der rDZS wurde ein Datenabgleich zwischen dem LKR NRW und den Datenbeständen der KVNO und KVWL konzipiert. Die Datenbestände zu Screeninghistorie, inzidenten Brustkrebserkrankungen, Vitalstatus und Todesursache Brustkrebs

für MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs sowie für MSP-Teilnehmerinnen ohne Brustkrebs entstammen dabei dem Datenbestand des LKR NRW. Die Informationen zu nicht an Brustkrebs erkrankten MSP-Nicht-Teilnehmerinnen wurden als pseudonymisierte Datenbestände der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung in der rDZS hinzugefügt. Die entsprechenden vollständigen Datenbestände konnten aufgrund von administrativen und technischen Hürden (s. Anhang B.6) erst in der Hauptstudie II an die rDZS übermittelt werden (s. Kapitel 3.2 und Anhang B). Im Laufe der Hauptstudie II wurde aufgrund verschiedener externer Einflussfaktoren ein alternativer Analyseansatz im bevölkerungsbasierten Ansatz umgesetzt, in dem anstatt der Verknüpfung mit den Datenbeständen der Kassenärztlichen Vereinigungen die Informationen zu den nicht verstorbenen und nicht an Krebs erkrankten MSP-Nicht-Teilnehmerinnen aus Datenbeständen des Landesbetriebs Information und Technik NRW (IT.NRW) herangezogen wurden (s. Kapitel 3.2.2). Eine vergleichende Auswertung des rDZS-Datenbestandes und des im Ressortforschungsvorhaben genutzten Datenbestandes wird im Anschluss an das Ressortforschungsvorhaben stattfinden, wobei nicht mit relevanten Abweichungen zu rechnen ist.

2.1.3.1.2 Modell GKV (ab Hauptstudie I "kassenbasierter Ansatz")

Im Modell GKV sollten Studienkohorten aus dem Versichertenbestand der GKV gebildet werden (sogenannter ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand). In einem ersten Schritt wurden zunächst Datenbestände von mehreren Krankenkassen – AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) Bremen/Bremerhaven, DAK (Deutschen Angestellten Krankenkasse), hkk (Handelskrankenkasse), TK (Techniker Krankenkasse) – an das BIPS übertragen. Die Bereitstellung und Aufbereitung der Krankenkassendaten erfolgte dabei stufenweise. Die technischen Voraussetzungen am BIPS sowie die Datenflüsse zwischen den Krankenkassen, der Vertrauensstelle und dem BIPS orientierten sich dabei an dem Vorgehen, das im Kontext der *pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank GePaRD* am BIPS etabliert wurde. Parallel erhielt das SOCIUM Zugriff auf die im Wissenschafts-Datawarehouse (BARMER W-DWH) in pseudonymisierter Form vorliegenden Krankenkassendaten der BARMER (BARMER Ersatzkasse), dem sogenannten ZEBra-BARMER-Datenbestand. Die für die Datenflüsse notwendigen Genehmigungen wurden von den zuständigen Stellen eingeholt.

In einem weiteren Schritt sollte dann in der Hauptstudie ein datenschutzkonform vergröberter und pseudonymisierter Minimaldatenbestand, bestehend aus dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS sowie dem ZEBra-BARMER-Datenbestand am SOCIUM, an die kDZS übermittelt und anschließend über die Evaluierende Stelle abrufbar gemacht werden (s. Kapitel 3.1.2 und Anhang B). In der Hauptstudie II konnte jedoch für einen entscheidenden Teil der Krankenkassen keine Genehmigung für die Einrichtung einer kDZS eingeholt werden, so dass diese letzten Endes nicht umgesetzt wurde (s. Kapitel 3.1.2.2). Die Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ auf Basis der unvergröberten Daten beim BIPS und im BARMER W-DWH sind davon jedoch unberührt und wurden planmäßig in der Hauptstudie II durchgeführt (s. Kapitel 3.1.2.3 und Kapitel 5).

2.1.3.1.3 Modell KKR Sachsen (Teil der Machbarkeitsstudie I)

Im Modell KKR Sachsen wurde untersucht, ob die Datenbestände der KKR und anderer Datenhalter in Sachsen für die Evaluation des MSP genutzt werden können. Innerhalb der Laufzeit der Machbarkeitsstudie I konnten wesentliche Fragen nicht zufriedenstellend beantwortet werden, beispielsweise wie gesunde MSP-Nicht-Teilnehmerinnen berücksichtigt werden können oder ob das Konzept erweiterbar und mit den anderen Teilprojekten kompatibel ist. Der Haltepunkt Ende Juni 2013 für das Modell KKR Sachsen, der eine Klärung der entsprechenden offen gebliebenen Fragen voraussetzte, wurde daher nicht freigegeben, und die Arbeiten am Modell KKR Sachsen wurden eingestellt.

2.1.3.1.4 Modell KKR (Teil der Machbarkeitsstudie II, ab Hauptstudie I „Ansatz der klinischen Krebsregister“)

Alternativ zum Modell KKR Sachsen wurde in der Machbarkeitsstudie II ein anderes Datenfluss- und Datenschutzkonzept zur Einbindung von KKR-Datenbeständen in die Mortalitätsevaluation des MSP entwickelt. Das Konzept stützte sich wesentlich auf das neue, am 9. April 2013 in Kraft getretene Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetz (KFRG, Bundesgesetzblatt, 2013) und seine landesrechtlichen Umsetzungen sowie die sich dadurch eröffnenden neuen Möglichkeiten. Die technischen Anforderungen für Server und Datensicherung der Daten der klinischen Krebsregister wurden formuliert sowie die Verortung der Register-Pseudonymisierungsstelle geplant. Aufgrund der zu

diesem Zeitpunkt noch fehlenden flächendeckenden klinischen Krebsregistrierung in den Bundesländern konnte jedoch im Rahmen der Machbarkeitsstudien kein Prototyp eingerichtet werden.

2.1.3.2 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) im Modell GKV

In der Machbarkeitsstudie I lag der Fokus auf der Zusammenführung der Datenbestände aus verschiedenen Quellen und der Erarbeitung von Lösungen für die datenschutzrechtlichen Herausforderungen. Darüber hinaus wurden auch bereits erste Analysen durchgeführt, die sich auf den zu erwartenden Selbstselektionsbias (Confounding) als eine der zentralen Verzerrungsquellen, bezogen. Selbstselektionsbias (Confounding) beschreibt die unterschiedliche Verteilung von prognoserelevanten Merkmalen bei MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die dazu führt, dass ein eventuell entdeckter Unterschied im Risiko, an Brustkrebs zu versterben, nicht (allein) auf die MSP-Teilnahme zurückgeführt werden kann, sofern dies in den Analysen nicht adäquat kontrolliert wird. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine kausalen Auswertungskonzepte erarbeitet und die entsprechenden Variablen gebildet waren, wurde im Rahmen der Machbarkeitsstudie I in einer ersten explorativen Analyse von Krankenkassendaten anhand einer kleinen Stichprobe lediglich die Gesamtmortalität zwischen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen und MSP-Teilnehmerinnen verglichen, die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen etwa doppelt so hoch war wie bei MSP-Teilnehmerinnen. Ergänzend zur explorativen Analyse in der Machbarkeitsstudie I wurde dazu in der Machbarkeitsstudie II eine Studie durchgeführt, die den Unterschied in der Gesamtmortalität bestätigte. Zum damaligen Zeitpunkt wurde dies als Hinweis auf das Ausmaß des Selbstselektionsbias (Confounding) gewertet. Im Rahmen der Entwicklung kausaler Konzepte während der Hauptphase II hat sich die Gesamtmortalität nicht als geeigneter Endpunkt hinsichtlich der Abschätzung der Größe des Selbstselektionsbias (Confounding) erwiesen (s. Kapitel 8.6.1). Ungeachtet dessen stand außer Frage, dass Strategien identifiziert und (weiter-)entwickelt werden mussten, die adäquat für den Selbstselektionsbias (Confounding) kontrollieren bzw. korrigieren können (Hense et al., 2017). Hierzu wurden im Ressortforschungsbericht der Machbarkeitsstudien zwei Konzepte vorgeschlagen: die Verwendung von Korrekturfaktoren, basierend auf dem Ansatz von Duffy et al. (2002; s. Kapitel 6.1.2.6.1), und die Anwendung von Propensity Score-Methoden, basierend auf

Informationen, die zu beobachteten Confoundern vorhanden sind (s. Kapitel 5.1.1.1). Diese Konzepte wurden im Rahmen der Machbarkeitsstudie II und dann vor allem während der Hauptstudien weiterentwickelt. In den finalen Analysen wurden sie dann zusammen mit anderen Maßnahmen zur Biaskorrektur umgesetzt. In den Machbarkeitsstudien sollte die Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) über sogenannte *High-Dimensional Propensity Scores* erfolgen. Bei diesem Verfahren war die Auswahl relevanter Kovariablen für die Kontrolle von Confounding in erster Linie datengetrieben und weitestgehend automatisiert. Außerdem orientierte sich die Auswahl an dem Endpunkt Gesamtmortalität (hier „Tod durch Brustkrebs"), der erst im Rahmen der kausalen Herangehensweise in den Hauptstudien als hierfür ungeeignet identifiziert werden konnte. Gemäß des weiterentwickelten Auswertungskonzepts mit Emulated Target Trial erfolgte die Auswahl relevanter Kovariablen dann basierend auf inhaltlichen Überlegungen bezüglich der kausalen Zusammenhänge und Assoziationen zwischen Exposition (MSP-Teilnahme), Endpunkt (Tod durch Brustkrebs) und konkurrierenden Ereignissen (Tod durch andere Ursachen; s. Kapitel 5.1.1.1). Die ausgewählten Kovariablen wurden dann wie geplant mittels Propensity Score-Verfahren (s. Kapitel 5.1.1.1) berücksichtigt.

2.1.3.3 Todesursachenanreicherung im Modell GKV

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Modell GKV war die Prüfung der Verknüpfbarkeit von Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursachen. Eine Anreicherung der Krankenkassendaten mit Todesursachen erfolgte exemplarisch in Zusammenarbeit mit dem LKR NRW, das über amtliche Todesursachen verfügt (für den Prozess der Anreicherung s. Abbildung 3-5). Für zwei überregionale, große Krankenkassen – der TK und der DAK – konnte gezeigt werden, dass der Datenfluss und alle Abgleiche qualitativ auf sehr hohem Niveau durchführbar sind, so dass für nahezu alle Verstorbenen der NRW-Teilpopulationen der GKV-Versicherten die Todesursachen ergänzbar waren. Alternativ wurde ein deterministisches Verfahren getestet, das technisch weniger aufwändig war und somit die Chance erhöhen hätte können, mit einer größeren Anzahl von epidemiologischen Krebsregistern Abgleiche durchführen zu können als bei dem komplexeren, probabilistischen Verfahren. Jedoch wäre keines der beiden Vorgehen flächendeckend für Deutschland umsetzbar gewesen, da bei einigen epidemiologischen Krebs-

registern die jeweilige Landesgesetzgebung keinen Abgleich oder eine Weitergabe von Datenbeständen zulässt bzw. die Todesursacheninformation nicht vorliegt.
Alternativ zu dieser direkten Todesursachenanreicherung (s. Kapitel 3.1.3.1) wurde das Potenzial eines Todesursachenalgorithmus für die indirekte Todesursachenanreicherung (s. Kapitel 3.1.3.2 und Kapitel 5.1.2.3.1) eruiert. Auch wenn die amtliche Todesursache selbst in den Krankenkassendaten nicht enthalten ist, finden sich in der individuell abgebildeten Krankenhistorie vielfältige Informationen zu Diagnosen, Therapien und Hinweisen auf eine palliative Situation, aus denen sich die vermutliche Todesursache ableiten lässt. Dazu bekannte Todesursachenalgorithmen aus der Literatur (z.B. Gagnon et al., 2006) wurden auf die deutschen Verhältnisse angepasst und erfolgreich mit den zuvor genannten Referenzverfahren zur Todesursachenbestimmung verglichen. Sie kamen somit als *Surrogat* der amtlichen Todesursachen in den Krankenkassendaten in Frage. Der Todesursachenalgorithmus zur indirekten Todesursachenanreicherung wurde auch während der Hauptstudie stetig weiterentwickelt und ist in seiner finalen Form in Kapitel 5.1.2.3.1 beschrieben.

2.1.3.4 Begleitstudien

Im Rahmen der Machbarkeitsstudien wurden zwei Begleitstudien durchgeführt, welche keine Fortführung in der Hauptstudie fanden. Die nachfolgenden Abschnitte fassen die zentralen Aspekte dieser Begleitstudien zusammen. Für weitere Informationen verweisen wir auf den veröffentlichten und frei zugänglichen Ressortforschungsbericht der Machbarkeitsstudien (Hense et al., 2017).

2.1.3.4.1 Begleitstudie zur Strahlenexposition

Die Begleitstudie zur Strahlenexposition im Rahmen der Machbarkeitsstudie I hatte das Ziel, die Machbarkeit und Notwendigkeit einer kontinuierlichen, repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP zu überprüfen. Sie wurde vom Institut für klinische Radiologie (heute: Klinik für Radiologie) des Universitätsklinikums Münster ausgeführt. Innerhalb des MSP konzentrierte sich die Studie auf die Modellregion NRW, wo Konzepte, Methoden und die Umsetzbarkeit einer Dosisermittlung geprüft sowie die Limitationen der verfügbaren Datenbestände ermittelt werden sollten. Außerhalb des MSP wurde die Strahlenexposition an einem repräsentativen Kollektiv aus NRW ermittelt,

um eine Vergleichsgröße zum MSP zu erhalten und den Einfluss technischer, anwendungsbezogener und personenabhängiger Faktoren auf die Strahlenexposition abzuschätzen. Ziel war es, ein umfassendes und vergleichendes Bild der Strahlenexposition bei Mammographien innerhalb und außerhalb des MSP zu erstellen, um die Strahlenexposition im MSP zu bewerten und mögliche Optimierungspotenziale zu identifizieren.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Datenbestände aus den verschiedenen Dokumentationssystemen weitgehend kompatibel waren, sich aber im Detailgrad unterschieden, was die Ermittlung der Gesamtdosis in einigen Regionen erschwerte. Darüber hinaus verhinderten datenschutzrechtliche Einschränkungen die direkte Übermittlung von Betreiberdatenbeständen, was die Notwendigkeit einer Datenverarbeitung bereits in den Referenzzentren nach sich zog. Dies hätte eine bundesweite Ausweitung der Studie erschwert, da für jedes Bundesland die Unterstützung durch das zuständige Referenzzentrum erforderlich gewesen wäre. Auch bei der Datenverarbeitung traten Probleme bei der eindeutigen Identifikation von Mammographiegeräten und MSP-Teilnehmerinnen auf, insbesondere bei manueller Dokumentation. Auch dies hätte Auswirkungen auf die Ermittlung der kumulativen Dosis unter den MSP-Teilnehmerinnen haben können. Außerhalb des MSP zeigte sich, dass bei kurativen Betreibern noch Verbesserungspotenzial hinsichtlich der Vollständigkeit der Dokumentation bestand. Es fehlte an einer eindeutigen gesetzlichen Regelung, welche Expositionsparameter zu dokumentieren sind. Um die Machbarkeit einer kontinuierlichen und repräsentativen Strahlendosisermittlung zu gewährleisten, wurden drei Maßnahmen vorgeschlagen. Erstens sollten Plausibilitäts- und Werteprüfungen direkt in die Dokumentationssoftware integriert werden, um die Datenqualität schon bei der Erfassung zu verbessern. Zweitens wurde empfohlen, die für die Dosisermittlung notwendigen Parameter gesetzlich zu definieren, was eine einheitliche und vollständige Erfassung der relevanten Datenbestände sicherstellen würde. Drittens sollte die Qualität der jährlichen Konstanzprüfungen erhöht werden, um zuverlässigere Basisdatenbestände für die Dosisermittlung zu erhalten. Diese Maßnahmen zielten darauf ab, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Strahlendosisermittlung im Rahmen des MSP zu verbessern. Weitere Details zu dieser Studie finden sich im Ressortforschungsbericht der Machbarkeitsstudien (Hense et al., 2017).

Diese Begleitstudie wurde nicht fortgeführt, da sich die Machbarkeit einer kontinuierlichen, repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP als schwierig erwies. Hinsichtlich der Notwendigkeit wurde in den zur Erfassung der Strahlenexposition vorgeschlagenen Maßnahmen kein signifikanter Mehrwert gegenüber den ohnehin in den Referenzzentren vorliegenden Datenbeständen gesehen. Des Weiteren hätten die Änderungen in der Software und vor allem ein entsprechendes Gesetzgebungsverfahren den zeitlichen und finanziellen Rahmen der Machbarkeitsstudien gesprengt. Unter Abwägung der zur Strahlenexposition schon gewonnenen Erkenntnisse und dem potenziellen Zusatznutzen der notwendigen Änderungen wurde innerhalb des Ressortforschungsvorhabens auf eine Weiterführung der Arbeiten verzichtet.

2.1.3.4.2 Begleitstudie zum „Grauen Screening“

Die Begleitstudie zum „grauen Screening“ wurde im Rahmen der Machbarkeitsstudie I durchgeführt und hatte das Ziel, kurativ abgerechnete Mammographien nach ihrer Indikation zu differenzieren und von Screening-Mammographien innerhalb des offiziellen MSP abzugrenzen. Allerdings erwies sich eine präzise Identifikation von kurativen Mammographien, die als verdecktes „graues“ (auch opportunistisches) Screening durchgeführt wurden, auf Basis der verfügbaren Abrechnungsdaten als nicht möglich. Um die zeitliche Entwicklung der Leistungen für kurative Mammographien zu untersuchen, wurden aggregierte Leistungszahlen von 2005 bis 2013 analysiert. Dabei zeigte sich in den verfügbaren Datenbeständen aus den KNVO und KVWL eine deutliche Reduktion des Leistungsvolumens: Von etwa 250 kurativen Mammographien pro Jahr und 1.000 Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Jahr 2005 sank die Zahl auf 96 pro Jahr und 1.000 Frauen im Jahr 2013. Diese zeitlichen Trends legen nahe, dass sich hinter der drastischen Abnahme der Leistungszahlen für kurative Mammographien eine erhebliche Reduktion von Untersuchungen verbirgt, die zuvor dem grauen Screening zuzuordnen waren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einführung des organisierten MSP zu einer relevanten Verringerung des grauen Screenings geführt hat, auch wenn eine präzisere Analyse aufgrund der Datenlage nicht möglich war. Weitere Details zu dieser Begleitstudie finden sich in (Hense et al., 2017). Darüber hinaus wurden durch das BIPS zu einem späteren Zeitpunkt basierend auf Krankenkassendaten Analysen zur Inanspruch-

nahme von kurativen Mammographien bei MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen durchgeführt, die diese Ergebnisse bestätigten (Heinig et al., 2023).

2.1.4 Fazit der Machbarkeitsstudien

Die Machbarkeitsstudien haben erfolgreich datenschutzkonforme und grundsätzlich umsetzbare Konzepte zur Zusammenführung relevanter Datenbestände aus verschiedenen Quellen für die Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität im MSP entwickelt. Dabei wurden erste innovative IT-Lösungen implementiert. Aufgrund fehlender Todesursachen in den Krankenkassendaten wurde ein Todesursachenalgorithmus zur Erfassung der Brustkrebsmortalität entwickelt, der in einer Validierungsstudie sehr gute Ergebnisse zeigte und als Alternative zum Todesursachenabgleich mit Krebsregisterdaten eingesetzt werden kann. Um für Selbstselektionsbias (Confonding) zu korrigieren bzw. zu kontrollieren, wurde der Einsatz von Propensity Score-Verfahren getestet, die im Rahmen der Hauptstudien weiterentwickelt wurden. Es war zudem möglich, mit Datenbeständen aus dem LKR NRW ein auf der inzidenzbasierten Brustkrebsmortalität beruhendes Verfahren zur Ermittlung von ersten Korrekturfaktoren zu generieren und somit auch ohne Informationen zu individuellen Charakteristika den Selbstselektionsbias (Confounding) zu reduzieren. Eine Weiterentwicklung und Anpassung der Verfahren an die dann aktuellen Datenbestände war für die Hauptstudie vorgesehen.

2.1.5 Erstellung eines Durchführungskonzeptes für die Hauptstudie

Basierend auf den Ergebnissen der Machbarkeitsstudien sollte eine Strategie der konvergierenden Evidenzen (s. Kapitel 3) zur Evaluation des Einflusses des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität umgesetzt werden. Dabei sollten verschiedene Datenbestände (d.h. epidemiologische und klinische Krebsregister- und Krankenkassendaten) verwendet und komplementäre Analyse- und Korrekturverfahren angewendet werden. In der Hauptstudie I sollte primär eine Überführung der technischen und organisatorischen Abläufe in den Routinebetrieb, eine Generierung erster Datenbestände sowie eine Weiterentwicklung ansatzspezifischer Auswertungskonzepte erfolgen. Am Ende des Ressortforschungsvorhabens sollte pro Ansatz ein anonymisierter Datenbestand zur Auswertung des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ in Deutschland zur Verfügung stehen (Hense et al., 2017).

2.2 Hauptstudie I

Die Hauptstudie I wurde im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.03.2021 durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung dieser Studienphase findet sich im dazugehörigen Abschlussbericht (Karch et al., 2022).

Ziel der Hauptstudie I zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität im deutschen MSP war es, die in den Machbarkeitsstudien theoretisch entwickelten technischen und organisatorischen Abläufe in die Umsetzung zu überführen, die hierfür notwendigen Datenquellen zu sichern und für die Auswertung in einer möglichen Hauptstudie II vorzubereiten sowie Auswertungskonzepte für die jeweiligen Ansätze weiterzuentwickeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich zwischen dem Abschluss der Machbarkeitsstudien am 30.09.2016 und dem Beginn der Hauptstudie I am 01.01.2018 für das Ressortforschungsvorhaben relevante wissenschaftliche Entwicklungen ergeben haben, die Einfluss auf diese Weiterentwicklung der Analysestrategien in den Hauptstudien hatten. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Veröffentlichungen im methodischen Bereich zur Analyse von Beobachtungsstudien unter Verwendung moderner Methoden der Kausalen Inferenz wie z.B. der Emulated Target Trial (s. Kapitel 1.2).

Während der Laufzeit der Hauptstudie I war das Ressortforschungsvorhaben mit verschiedenen Herausforderungen konfrontiert, die dazu führten, dass in vielen Bereichen die ursprünglichen Arbeitspläne verändert werden mussten. Dies bezieht sich im Wesentlichen auf die technischen Komponenten des Ressortforschungsvorhabens und die Überprüfung dieser als Grundlage für die Datenflüsse, die für spätere Auswertungen notwendig waren. Diese Herausforderungen umfassten sowohl externe als auch vorhabenspezifische Faktoren, von denen die wichtigsten im Folgenden kurz skizziert werden.

- Das LKR NRW durchlief während der Hauptstudie I mehrere Veränderungsprozesse. Dazu gehörten die organisatorische Neuausrichtung auf ein integriertes klinisches und epidemiologisches Krebsregister nach dem KFRG (Bundesgesetzblatt, 2013) von 2013 sowie der von der Landesregierung beschlossene Umzug des Registers von Münster zum Gesundheits-Campus in Bochum. Außerdem musste sich das LKR NRW an die neue Gesetzesgrundlage des Landeskrebsregistergesetzes (LKRG) NRW (Gesetz- und Verordnungsblatt NRW, 2016) von 2016

anpassen. Diese Veränderungen erforderten die Neuentwicklung vorhandener Softwarekomponenten, wie dem Client für den routinemäßigen Todesursachenabgleich (s. Kapitel 3.3.3). Zusätzlich ergab sich aus der neuen Struktur des LKR NRW die Notwendigkeit von Genehmigungen für die Datennutzung der vom LKR NRW für das Ressortforschungsvorhaben bereitgestellten Datenbestände.

- Aufgrund der sich verändernden gesetzlichen Rahmenbedingungen musste nach Erlass der neuen, ab 2018 verbindlichen europäischen Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO 2018; Europäische Kommission, 2018; Europäisches Parlament & Europäischer Rat, 2016) das bestehende Datenfluss- und Datenschutzkonzept angepasst und geprüft werden. In diesem Rahmen mussten auch auf der neuen rechtlichen Basis Verträge zur gemeinsamen Verantwortlichkeit zwischen BfS und dem Generalunternehmer sowie zwischen dem Generalunternehmer und den Unterauftragnehmern geschlossen werden, um eine Produktivschaltung der Datenflüsse ermöglichen zu können.
- Die von Frühjahr 2020 bis zum Ende der Hauptstudie I aktive SARS-CoV-2-Pandemie hatte ebenfalls einen relevanten Effekt auf den Fortschritt des Ressortforschungsvorhabens. Es wurden zahlreiche Arbeitsprozesse des Ressortforschungsvorhabens durch die Pandemie verlangsamt oder sogar gestoppt.

2.2.1 Softwareentwicklungs- und Implementierungsarbeiten

Die Arbeiten des LKR NRW zur Entwicklung der einzelnen Softwarekomponenten in der Hauptstudie I waren von besonderer Relevanz, um die in den Machbarkeitsstudien I und II entwickelten Modelle technisch und organisatorisch umzusetzen. Die Überführung in die Praxis umfasste die Bereitstellung eines anonymisierten Teilanalysedatenbestands im bevölkerungsbasierten Ansatz sowie die Durchführung weiterer Todesursachenabgleiche und eines Testdatenflusses eines Minimaldatensatzes in die kDZS. Eine detaillierte Beschreibung aller durchgeführten Entwicklungs- und Implementierungsarbeiten findet sich in Kapitel 3 sowie im Anhang B und Anhang C.

2.2.2 Entwicklungen in den drei Auswertungsansätzen

Basierend auf den Ergebnissen der Machbarkeitsstudien wurde eine Strategie der konvergierenden Evidenzen (s. Abbildung 3-1) zur Evaluation des Einflusses des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität umgesetzt. Es wurde damit begonnen, die in den Machbarkeitsstudien theoretisch entwickelten technischen und organisatorischen Abläufe in die Umsetzung zu überführen, die dafür notwendigen Datenquellen zu sichern und für die Auswertung in der Hauptstudie II vorzubereiten sowie Auswertungskonzepte für die jeweiligen Ansätze zu entwickeln. Aufgrund der unter Kapitel 2.2 beschriebenen Änderungen und Verzögerungen im Ressortforschungsvorhaben konnten nicht alle Arbeiten im Rahmen der Hauptstudie I abgeschlossen werden; die ausstehenden Arbeiten wurden in Hauptstudie II finalisiert.

Die drei im Sinne der konvergierenden Evidenzen für die Evaluation vorgesehenen Ansätze unterscheiden sich in ihrer Datenbasis und damit auch in ihren Stärken und Limitationen. Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der Hauptstudie I in Bezug auf diese drei Ansätze dargestellt und zusammengefasst. Im Rahmen des Konzeptentwurfs der Auswertungsstrategien und der ersten erfolgten Datenflüsse wurden die bisherigen „Modelle“ (Modell EKR NRW, Modell GKV und Modell KKR) umbenannt. Es wurde nun vom *kassenbasierten Ansatz* (entsprechend Modell GKV; s. Kapitel 2.2.2.1), vom *bevölkerungsbasierten Ansatz* (entsprechend Modell EKR NRW; s. Kapitel 2.2.2.2) und vom *Ansatz der klinischen Krebsregister* (entsprechend Modell KKR; s. Kapitel 2.2.2.4) gesprochen.

2.2.2.1 Kassenbasierter Ansatz

Zu Beginn der Hauptstudie I war vorgesehen, den primären Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ im kassenbasierten Ansatz mithilfe von Abrechnungsdatenbeständen von sechs, teils überregionalen gesetzlichen Krankenkassen zu evaluieren: AOK Bremen/ Bremerhaven, DAK, hkk, TK, AOK Niedersachsen und BARMER.

2.2.2.1.1 Datenbestände und Datenflüsse

Der Datenumfang der ZEBra-Krankenkassen-Datenbestände wurde im Vergleich zu den Machbarkeitsstudien um weitere Jahre bis 2018 sowie auf ganz Deutschland erweitert.

Erste deskriptive Auswertungen zeigten einen deutschlandweiten Abdeckungsgrad von 39 % der weiblichen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren. Die in eine potenzielle Studienkohorte eingeschlossenen Frauen hatten im Median eine Beobachtungszeit von 10 Jahren (Vor- und Nachbeobachtungszeit zusammen betrachtet).
Des Weiteren wurden die erforderlichen Datenflüsse, technischen Umsetzungen und zu übermittelnden Datenbestände für die kDZS spezifiziert und die technische Umsetzung der Datenflüsse zur kDZS mithilfe des Meldetools *SecuNym-RT* erfolgreich mit einem simulierten Testdatenbestand erprobt.

2.2.2.1.2 Todesursachenanreicherung

Neben den bereits erfolgten direkten Todesursachenanreicherungen aus den Machbarkeitsstudien (s. Kapitel 2.1.3.3 und Abbildung 3-4) konnte in der Hauptstudie I der Abgleich zwischen den Datenbeständen der BARMER und des LKR NRW abgeschlossen werden. Für die anderen Krankenkassen und Krebsregister wurde die Umsetzung initiiert. Die indirekte Todesursachenanreicherung erfolgte mittels eines Todesursachenalgorithmus (adaptierter Gagnon-Algorithmus; Gagnon et al., 2006; Karch et al., 2022), der anhand der in den Machbarkeitsstudien direkt angereicherten Daten an die deutschen Daten angepasst und validiert (s. Kapitel 2.1.3.3) wurde und in der Hauptstudie I und II (s. Kapitel 5.1.2.3.1) dann stetig weiterentwickelt wurde.

2.2.2.1.3 Auswertungskonzept

Das Studiendesgin wurde im Sinne eines Emulated Target Trial-Ansatzes weiterentwickelt. Dies erlaubt eine adäquate Berücksichtigung von sogenannten Design-induzierten-Biases (s. Kapitel 1.5) und eine effiziente Datennutzung. Integriert in das Analysemodell war auch die Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) mittels eines Propensity Scores, welcher in der Hauptstudie I ebenfalls weiter spezifiziert wurde. Ein abgestimmtes und angepasstes Studienprotokoll wurde erstellt und im November 2022 publiziert (Braitmaier et al., 2022).

2.2.2.2 Bevölkerungsbasierter Ansatz

Im bevölkerungsbasierten Ansatz soll der Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebs-assoziierte Mortalität anhand des Bundeslandes NRW evaluiert werden.

2.2.2.2.1 Datenbestände und Datenflüsse

Für NRW, das bevölkerungsreichste Bundesland Deutschlands, konnten in der Hauptstudie I auf Basis eines umfassenden Datenfluss- und Datenschutzkonzeptes erste bevölkerungsbasierte Datenbestände der KVNO und KVWL, des LKR NRW sowie der Screening-Einheiten (vorliegend im LKR NRW) zusammengeführt werden. Zunächst wurden dabei die in den Machbarkeitsstudien angedachten Softwarekomponenten als Teile des Softwarepaketes *SecuNym* weiterentwickelt und in den produktiven Prozess überführt. Dies beinhaltet Einzelkomponenten zur sicheren Übermittlung der Datenbestände der Datenhalter, deren Pseudonymisierung und Überführung in die Datenzusammenführende Stelle, in der das Record Linkage, die regelbasierte Nachbearbeitung, die Erzeugung von Best-Of-Datenbeständen und die anschließende Anonymisierung der Datenbestände sowie deren Abruf durch die beim BfS angesiedelte Evaluierende Stelle erfolgt (Details zu den technischen Prozessen sind im Anhang B und Anhang C zu finden). Es konnte mit realen Datenbeständen gezeigt werden, dass das entwickelte Datenfluss- und Datenschutzkonzept im produktiven Betrieb valide Datenbestände erzeugen kann und dass die zur Gewährleistung der Anonymität der Datensätze notwendige *k*-Anonymitätsschwelle (s. Anhang B) bei akzeptabler Vergröberung der Merkmalsausprägungen zu niedrigen Unterdrückungsraten führt.

2.2.2.2.2 Auswertungskonzept: Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding)

Im bevölkerungsbasierten Ansatz sind in keiner der Datenquellen individuelle Informationen vorhanden, die eine Korrektur der potenziellen Unterschiede der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ermöglichen würden. Aufgrund dessen wurde das in den Machbarkeitsstudien entwickelte Konzept der Korrekturfaktoren-basierten Analyse in der Hauptstudie I methodisch weiterentwickelt, indem Annahmen des Ansatzes anhand einer neuen Datenbestandsbasis reevaluiert und bewertet wurden und alternative Wege zur Schätzung der in diesem Ansatz notwendigen Größen abgeleitet

wurden (Karch et al., 2022). Die verschiedenen Ansätze wurden dann in der Hauptstudie II weiterentwickelt (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3).

2.2.2.3 Konzept für eine modellübergreifende Datenzusammenführende Stelle

In der Hauptstudie I wurde zudem ein Konzept für eine modellübergreifende Datenzusammenführende Stelle (mDZS) entwickelt, die in der Hauptstudie II technisch und inhaltlich umgesetzt werden und eine ergänzende bzw. alternative Strategie zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) darstellen sollte. Das Konzept sah ein Record Linkage von Daten aus der kDZS und rDZS vor (s. Anhang B: Abbildung B-1), um so eine Anreicherung des bevölkerungsbasierten Datenbestands mit individuellen Informationen zu potenziellen Confoundern aus den Krankenkassendaten zu ermöglichen.
Dieses Konzept beinhaltete verschiedene Limitationen. So war aufgrund der Vorgaben des Datenfluss- und Datenschutzkonzeptes nur eine geringere inhaltliche und zeitliche Auflösung in dem Datenbestand der mDZS vorgesehen, was deutliche Einschränkungen in der Analysetiefe und -validität gegenüber dem krankenkassenbasierten Ansatz zur Folge gehabt hätte. Zudem hätte in der Hauptstudie II die entsprechende Softwareentwicklung für eine mDZS in kurzer Zeit umgesetzt werden müssen sowie die Genehmigungen für die Nutzung der Datenbestände des kassenbasierten Ansatzes in einer möglichen mDZS vom Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS, ehemals Bundesversicherungsamt (BVA)) und den beteiligten Krankenkassen eingeholt werden müssen. Dieser Ansatz war deshalb mit einem relevanten Durchführungsrisiko verbunden.
Letzten Endes erteilte in der Hauptstudie II ein entscheidender Anteil der beteiligten Krankenkassen keine Genehmigung für die Einrichtung einer kDZS bzw. mDZS (s. Kapitel 3.1.2.2 und Kapitel 3.3.2.1), so dass diese Ansätze in der Hauptstudie II nicht finalisiert werden konnten. Es wurde jedoch zu Beginn der Hauptstudie II eine alternative Strategie zur Zusammenführung von Krankenkassen- und Krebsregisterdaten des Bundeslandes NRW konzipiert und schließlich umgesetzt (s. Kapitel 3.3.2.2 und Kapitel 7).

2.2.2.4 Ansatz der klinischen Krebsregisterdaten

Die ADT und die Universität Münster haben in der Hauptstudie I ein Forschungskonzept entwickelt, in dem mögliche Auswirkungen der Teilnahme am deutschen MSP auf die Therapieadhärenz und die weitere Versorgung von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-

Nicht-Teilnehmerinnen untersucht werden sollten. Dabei sollten zunächst in einer Pilotstudie die Datenbestände eines KKR, das Informationen zum Rezeptorstatus, zu Therapien und zum klinischen Verlauf bereitstellen kann, mit den Datenbeständen von Screening-Einheiten angereichert und retrospektiv für den Zeitraum nach Einführung des MSP analysiert werden. Grundsätzlich ist ein solcher Datenbestandsabgleich zwischen Screening-Einheiten und KKR nach den Anforderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) des Gemeinsamen Bundesausschuss (2018) in jedem Bundesland möglich.

Die ADT evaluierte zunächst die bundeslandspezifischen Bestimmungen und entwickelte in Zusammenarbeit mit der Universität Münster ein Konzept, das sowohl Datenfluss- als auch Datenschutzaspekte umfassend abgebildet hat. Ergänzend dazu entwickelte die ADT auch ein Konzept für die Verknüpfung von GKV- und KKR-Datenbeständen mittels eines deterministischen Abgleichverfahrens. Für die Pilotstudie wurde initial das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern ausgewählt. Aufgrund datenschutzrechtlicher Bedenken des dortigen Landesbeauftragten für Datenschutz wurde stattdessen Sachsen-Anhalt als alternative Modellregion rekrutiert. Trotz intensiver Bemühungen konnten im weiteren Verlauf der Hauptstudie I die erforderlichen Genehmigungen nicht eingeholt werden, so dass die Pilotstudie nicht vollumfänglich umgesetzt werden konnte. Ein durchgeführter Testdatenfluss zeigte jedoch, dass das entwickelte Forschungskonzept grundsätzlich erfolgreich in die Praxis überführt werden könnte und somit für die Datenverknüpfung der KKR und Screening-Einheiten geeignet wäre.
Da sich eine zeitnahe Erteilung der erforderlichen Genehmigungen nicht abzeichnete, wurde aufgrund der zeitlichen Begrenzung des Ressortforschungsvorhabens und des erheblichen Durchführungsrisikos auf eine Weiterverfolgung dieses Ansatzes in der Hauptstudie II verzichtet.

2.2.3 Begleitstudie zu den Inzidenzraten für fortgeschrittene Tumorstadien

Die Reduktion in der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien ist ein von den Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des MSP (Europäischer Rat, 2003, 2022; European Commission, Joint Research Centre, 2025; Perry et al., 2006) vorgeschlagener Surrogat-Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit des MSP. Um zu prüfen, ob die Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien bei MSP-Teilnehmerinnen im Vergleich zur

Inzidenz vor Einführung des MSP abgenommen hat, wurde die relative Risikoreduktion fortgeschrittener Tumorstadien im Vergleich zur Hintergrundinzidenz vor MSP-Einführung berechnet (Perry et al., 2006). Basis der Analyse waren pseudonymisierte Datenbestände des LKR NRW zu Brustkrebserkrankungen und Vitalstatus aus dem Regierungsbezirk Münster, die mit den Daten der Screening-Einheiten verknüpft wurden. Die Studie umfasste zwei 24-Monats-Zeiträume für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren mit Erstuntersuchung zwischen 2005 und 2009. Tumore ab Stadium UICC II oder höher galten als fortgeschritten nach UICC-Klassifikation [5]. Die altersstandardisierte Inzidenz von Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium betrug 291,6 pro 100.000 Frauen für den ersten 24-Monats-Zeitraum und 275,0 für den zweiten. Verglichen mit der 2-Jahres-Inzidenz von 349,4 pro 100.000 vor MSP-Beginn bedeutete dies einen relativen Rückgang um 16,5 % bzw. 21,3 %. Die Studie weist jedoch einige Limitationen auf. So schließt z.B. die Begrenzung auf 24 Monate einen erheblichen Anteil der untersuchten Frauen aus. Des Weiteren basiert die Verwendung der Hintergrundinzidenz als Referenzwert auf Annahmen zur Stabilität der Inzidenz und Repräsentativität des Regierungsbezirks Münster. Diese und weitere methodische Herausforderungen müssten in weitergehenden Studien berücksichtigt und ggf. weiter analysiert werden, bevor die beobachtete relative Reduktion als Indikator für die Wirksamkeit des MSP gewertet werden kann. Weitere Details zu den Analysen, Ergebnissen und Limitationen dieser Begleitstudie finden sich im Ressortforschungsbericht zur Hauptstudie I (Karch et al., 2022) sowie in dem publizierten Artikel (Khil et al., 2020).

2.2.4 Fazit der Hauptstudie I und Ausblick auf die Hauptstudie II

In der von Januar 2018 bis März 2021 durchgeführten Hauptstudie I konnten die vorgesehenen und in den vorausgegangenen Machbarkeitsstudien theoretisch entwickelten technischen und organisatorischen Abläufe in einen Routinebetrieb überführt werden, sowie weitere Datenquellen gesichert und Auswertungskonzepte für die jeweiligen Ansätze (weiter-)entwickelt werden. Dabei wurde eine Strategie der konvergierenden Evidenzen zur Evaluation des Einflusses des MSP auf die Brustkrebsmortalität entwickelt, die drei Ansätze mit unterschiedlichen Datenbeständen und damit verbundenen

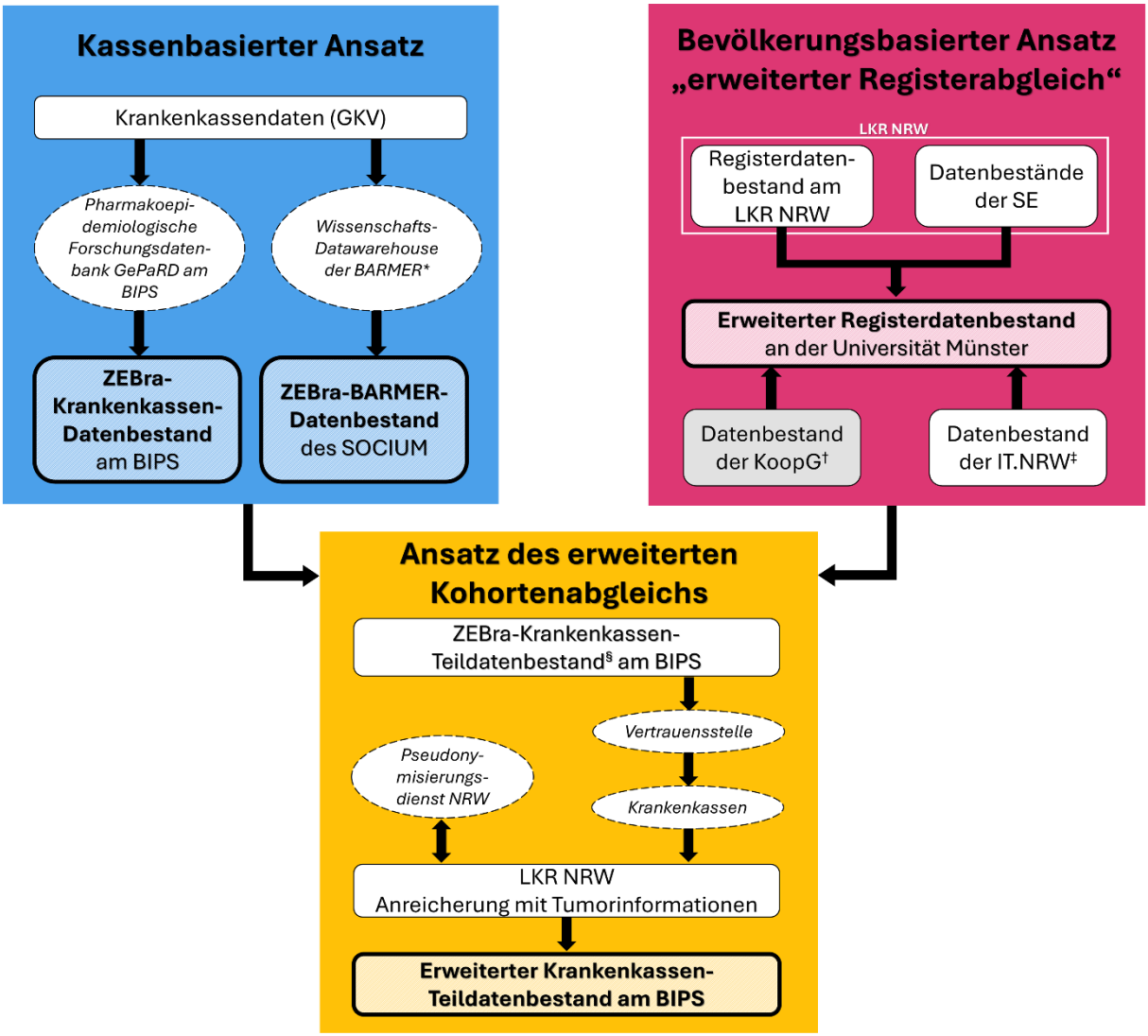
[5] Die UICC-Einteilungen sind von der Union Internationale Contre le Cancer, kurz UICC veröffentlichte Klassifikationen zum Staging von Tumorerkrankungen. Danach lassen sich Stadien von Krebserkrankungen nach der TNM-Klassifikation zu fünf Stadiengruppierungen zusammenfassen.

Stärken und Limitationen umfasst: den kassenbasierten Ansatz, den bevölkerungsbasierten Ansatz und den Ansatz der klinischen Krebsregisterdaten. Für den kassen- und bevölkerungsbasierten Ansatz konnten prozessrelevante und inhaltliche Fortschritte erzielt werden, so dass eine Finalisierung dieser Ansätze und damit eine Auswertung dieser Datenbestände zur Beantwortung der Forschungsfrage in der Hauptstudie II als sinnvoll und möglich eingestuft wurden. Darüber hinaus wurde eine ansatzübergreifende Auswertung als vielversprechender Ansatz angesehen, der jedoch mit gewissen Durchführungsrisiken verbunden. Der Ansatz der klinischen Krebsregister wurde aufgrund des hohen Durchführungsrisikos und fehlender Genehmigungen in der Hauptstudie II nicht weiterverfolgt.

3 DATENGRUNDLAGE UND DATENFLUSS

Sämtliche Auswertungen im Ressortforschungsvorhaben basieren auf unterschiedlichen Datentypen aus verschiedenen Datenquellen, welche aufbereitet, aggregiert, zusammengeführt und bereitgestellt werden mussten. Ausgehend von den Anforderungen und Zielsetzungen, die sich im Rahmen der Hauptstudie I (s. Kapitel 2.2) ergaben, mussten in der Hauptstudie II zunächst die erforderlichen ansatzspezifischen Datenbestände bereitgestellt werden.

Ursprünglich waren Datenflüsse über drei Datenzusammenführenden Stellen geplant, die in der Umsetzung teilweise aufeinander aufbauten: Die kDZS auf Basis von Minimaldatenbeständen einzelner Krankenkassendaten, die rDZS auf Basis von Datenbeständen des LKR NRW, der KVNO und der KVWL, sowie die mDZS auf Basis eines Record Linkages zwischen den Datenbeständen der kDZS und rDZS (Karch et al., 2022; s. Anhang B). Die anonymisierten Datenbestände der jeweiligen Datenzusammenführenden Stellen sollten anschließend über die beim BfS angesiedelte Evaluierende Stelle abrufbar sein und so den am Ressortforschungsvorhaben beteiligten Forschungsnehmenden zur Auswertung (s. Kapitel 1.5) bereitgestellt werden (s. Anhang B).
Aufgrund verschiedener Entwicklungen im Verlauf der Hauptstudie II (s. Kapitel 3.1.2.2, Kapitel 3.2.2.1 und Kapitel 3.3.2.1) konnten die ursprünglich geplanten Datenflüsse der kDZS und mDZS nicht umgesetzt werden, und die Datenflüsse der rDZS erst zum Ende der Studie abgeschlossen werden (s. Kapitel 6 und Anhang B). Aus diesem Grund wurden mindestens gleichwertige alternative Prozesse zur Datenbereitstellung umgesetzt. Die folgenden Unterkapitel geben einen Überblick über die genutzten Datenbestände und -flüsse, die den in diesem Bericht dargestellten Auswertungen im kassenbasierten Ansatz (s. Kapitel 3.1), im bevölkerungsbasierten Ansatz (erweiterter Registerabgleich; s. Kapitel 3.2) und im Ansatz des erweiterten Kohortenabgleichs (s. Kapitel 3.3) zugrunde liegen. Diese sind auch in Abbildung 3-1 zusammengefasst.



BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung
IT.NRW = Landesbetrieb Information und Technik NRW
KoopG = Kooperationsgemeinschaft Mammographie
LKR NRW = Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen
SE = Screening-Einheit
NRW = Nordrhein-Westfalen
SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
* SOCIUM hat über das kasseneigene Wissenschafts-Datawarehouse Zugriff auf den BARMER-Datenbestand und wertet diesen dort aus.
† Nur in der Kohortenstudie zur Simulation des Einladungsdatums für die Implementierungsphase.
‡ Weibliche Bevölkerung (mittlere & Jahresende) und weibliche Todesursachenstatistik (C50 & gesamt).
§ Nur brustkrebserkrankte Frauen aus NRW.

Abbildung 3-1: Übersicht über die drei Auswertungsansätze.

3.1 Kassenbasierter Ansatz – Krankenkassendaten

Im kassenbasierten Ansatz wurden individuelle Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen durch das BIPS und SOCIUM bereitgestellt, wobei sich die Datenzugriffsmodelle zu den Krankenkassendaten zwischen beiden Institutionen unterscheiden (s. Kapitel 3.1.2.3). Die Krankenkassen waren als Kooperationspartner in das Ressort-

forschungsvorhaben eingebunden und blieben Eigner der jeweiligen Datenbestände. Die für das Ressortforschungsvorhaben notwendige Datenbasis wurde von BIPS und SOCIUM (entsprechend den jeweils mit den Instituten kooperierenden Krankenkassen) räumlich getrennt aufbereitet und ausgewertet. Die Auswertung dieser Datenbasis war bereits zu Beginn der Hauptstudie II zusätzlich zu der nun nicht mehr realisierten Datenbasis der kDZS vorgesehen.

3.1.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz

In Deutschland wird die Nutzung von Krankenkassendaten für die wissenschaftliche Forschung im Sozialgesetzbuch (SGB) geregelt. Die Art, der Umfang und der Informationsgehalt der Abrechnungsdaten sind in den §§ 295, 300 und 301 SGB V festgelegt (Bundesamt für Justiz, 1989). Zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen und genehmigungsbezogenen Vorgaben wurden die Daten im Rahmen der Durchführung des Ressortforschungsvorhabens eingeschränkt, weiter vergröbert und pseudonymisiert.

3.1.1.1 Gesetzliche Basis im Datenzugriffsmodell des BIPS

Rechtliche Grundlage für die Nutzung der Krankenkassendaten im Datenzugriffsmodell des BIPS (s. Kapitel 3.1.2.3) ist ein Genehmigungsverfahren nach § 75, SGB X (Bundesamt für Justiz, 1980). Die beteiligten Krankenkassen (s. Kapitel 3.1.2.3) stellen hierfür bei ihrer zuständigen Aufsichtsbehörde (Bundesamt für Soziale Sicherung bzw. bei regionalen Krankenkassen die zuständige Landesbehörde) einen Antrag auf Datenübermittlung, in dem die Nutzungszwecke und die datenschutzrechtlichen Aspekte detailliert beschrieben werden. Das SGB X schreibt vor, die Einwilligung für die Nutzung der Daten bei den betroffenen Personen einzuholen, es sei denn, das wäre unzumutbar, was in diesem Ressortforschungsvorhaben aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (Selektion) bei Einholung von Einwilligungen als zutreffend beurteilt wurde. Gemäß der Ethikkommission der Universität Bremen sind Analysen basierend auf Krankenkassendaten von der Prüfung durch die Ethikkommission ausgenommen.

Den Rahmen für die Nutzung der Daten im Datenzugriffsmodell des BIPS bildet ein Datenfluss- und Datenschutzkonzept, das den datenschutzrechtlichen Anforderungen an die Haltung und Nutzung personenbezogener Sozialdaten und ihrer besonderen Schutzwürdigkeit (Art. 9 Abs. 1 EU-DSGVO, Europäisches Parlament & Europäischer Rat,

2016) genügt. Das Konzept und die Vorgehensweise wurden mit dem BfDI und dem damaligen Bundesversicherungsamt (inzwischen umbenannt in Bundesamt für Soziale Sicherung) abgestimmt. Neben methodisch-technischen Prozessen und deren institutioneller Verortung im Datenfluss waren im Datenschutzkonzept auch Art und Dauer der Datennutzung festgelegt. Aufbauend auf diesem Datenschutzkonzept wurden weitere Genehmigungsverfahren für die Anreicherung der Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursacheninformationen (s. Kapitel 3.1.3) aus drei Krebsregistern (d.h. NRW, Bayern, Niedersachsen; s. Abbildung 3-4) sowie mit brustkrebsspezifischen Daten aus dem LKR NRW (erweiterter Kohortenabgleich; s. Kapitel 3.3) durchgeführt. Hierbei wurden neben den bereits genannten Institutionen und gesetzlichen Vorgaben auch die länderspezifischen Krebsregistergesetze (LKRG NRW in § 16 Abs. 2; Bayerisches Krebsregistergesetz in Art. 13; Gesetz über das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen in § 11) und Aufsichtsbehörden bzw. -gremien einbezogen.

3.1.1.2 Gesetzliche Basis im Datenzugriffsmodell des SOCIUM

Da der ZEBra-BARMER-Datenbestand für die Auswertungen im BARMER W-DWH vorlag und keine Datenübermittlung an das SOCIUM erfolgte, musste kein Genehmigungsverfahren nach § 75, SGB X (Bundesamt für Justiz, 1980) eingeleitet werden. Alle Auswertungen basierten auf der Ressortforschungsvorhabengenehmigung und einer eigens dafür abgeschlossenen Datennutzungsvereinbarung zwischen der BARMER und dem SOCIUM. Die Datennutzungsvereinbarung enthielt einen detaillierten Arbeits- und Zeitplan und wurde im Verlauf des Ressortforschungsvorhabens kontinuierlich angepasst. Für die Anreicherung der Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursacheninformationen (s. Kapitel 3.1.3) wurden zusätzlich Kooperationsvereinbarungen zwischen der BARMER, dem SOCIUM und den drei oben genannten Krebsregistern (NRW, Bayern, Niedersachsen) geschlossen.

3.1.2 Datengrundlage im kassenbasierten Ansatz

Im Folgenden wird die Datengrundlage für die Analysen im kassenbasierten Ansatz dargestellt. Zunächst wird die Art und der Inhalt der genutzten Krankenkassendaten beschrieben. Anschließend wird erläutert, warum der Datenfluss zur kDZS nicht realisiert werden konnte (s. Kapitel 3.1.2.2). Schließlich erfolgt eine Beschreibung der tatsächlich

verwendeten Datenbestände des BIPS und des SOCIUM, die als Grundlage für die in diesem Bericht durchgeführten Auswertungen dienen (s. Kapitel 3.1.2.3).

3.1.2.1 Art und Inhalt der genutzten Krankenkassendaten

Krankenkassendaten sind Daten, die bei Ärzten und Ärztinnen, Krankenhäusern, Apotheken und anderen Leistungserbringern im Gesundheitswesen für Abrechnungszwecke gespeichert und an die Krankenkassen übermittelt werden. Die Erfassung und Informationsstruktur der Krankenkassendaten orientiert sich an den gesetzlichen Vorgaben zur Leistungsvergütung, d.h. die enthaltenen Informationen dienen in erster Linie dazu, die Art und den Umfang der erbrachten Leistungen darzustellen sowie deren Notwendigkeit zu begründen.

Die im Rahmen des Vorhabens genutzten Krankenkassendaten umfassten sogenannte Stammdaten der Versicherten (u.a. Geburtsjahr, Geschlecht, Wohnregion vergröbert auf Landkreisebene, Versichertenzeiten, ggf. Datum und Grund des Versicherungsaustritts), stationäre Leistungsdaten laut § 301 SGB V (u.a. Diagnosen sowie Operationen und Prozeduren), Arzneimitteldaten nach § 300 SGB V und ambulante ärztliche Leistungsdaten laut § 295 SGB V (u.a. ambulante Leistungen und Diagnosen von Allgemein- und Fachärzte/-ärztinnen (Bundesamt für Justiz, 1989)). Die Arzneimitteldaten umfassen die jeweilige Pharmazentralnummer der abgegebenen Medikamente, die sich mit weiteren Informationen (z.B. Packungsgröße) eindeutig verknüpfen lässt. Am BIPS kann für diese Verknüpfung auf die sogenannte pharmazeutische Referenzdatenbank zurückgegriffen werden. Arzneimittel werden über Codes gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Klassifikation (ATC) identifiziert, Diagnosen über Codes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version (ICD-10), ambulante Leistungen über Codes gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM), und ambulante sowie stationäre Prozeduren und Operationen über Codes gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Diagnosen liegen im ambulanten Sektor aufgrund der quartalsweisen Abrechnung nur quartalsgenau, d.h. ohne exaktes Datum, vor und sind seit 2008 mit einem Zusatzkennzeichen bzgl. Diagnosesicherheit („gesichert“, „Zustand nach“, „Verdacht auf“, oder „ausgeschlossen“) versehen. Im stationären Sektor liegen Diagnosen mit dem exakten Datum vor, die weiter in verschiedene Typen von Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen differenziert sind.

3.1.2.2 Gründe für die Nichtrealisierung eines kDZS-Datenbestands

Aufgrund verschiedener Entwicklungen im Verlauf der Hauptstudie II konnten die ursprünglich geplanten Datenflüsse der kDZS (und folglich auch der mDZS; s. Kapitel 3.2.2.1) nicht umgesetzt werden. Erstens erwies sich die erforderliche Einspeisung von Krankenkassendaten in die kDZS arbeitsintensiver als zunächst angenommen, was von den Krankenkassen, insbesondere angesichts der Pandemie, als zunehmend problematisch eingestuft wurde. Dies führte dazu, dass von mehreren Krankenkassen keine Zustimmung zur Einrichtung einer kDZS eingeholt werden konnte. Zweitens wurde zu Beginn der Hauptstudie II der ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM von einer pseudonymisierten in eine anonymisierte Datenstruktur umgewandelt. Durch diese Änderung im BARMER W-DWH wäre eine Übermittlung der Minimaldatenbestände in die kDZS nur mit erheblichen Zusatzaufwand möglich gewesen. Drittens fehlte auch im dritten Quartal 2022 das erforderliche BAS-Votum für den Aufbau der kDZS. Diese Entwicklungen haben dazu geführt, dass die ursprünglichen Pläne eines anonymisierten kDZS-Datenbestands (s. Anhang B) nicht realisiert werden konnten. Aufgrund der ohnehin geplanten Auswertungen der vollumfänglichen Datenbestände im Ressortforschungsvorhaben hatte dies keinen Einfluss auf die Erreichung der Evaluationsziele, schloss aber die Möglichkeit einer zukünftigen Nutzung der Datenbestände durch externe Forschungsinstitutionen aus.

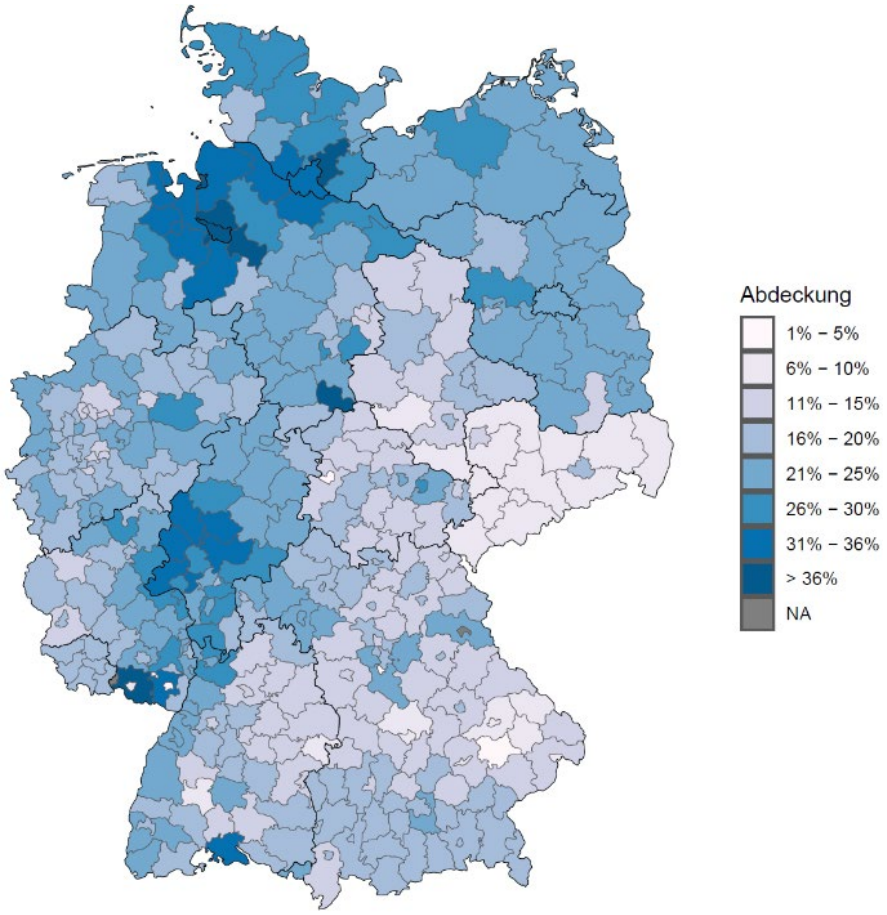
3.1.2.3 Überblick über die verfügbaren Datenbestände

Primäre Datengrundlage für die Auswertungen im kassenbasierten Ansatz waren somit die umfassenden Datenbestände von fünf gesetzlichen Krankenkassen, die am BIPS bzw. im BARMER W-DWH räumlich getrennt aufbereitet und ausgewertet wurden. Am BIPS waren das die Datenbestände der AOK Bremen/Bremerhaven, der DAK, der hkk und der TK, am SOCIUM der Datenbestand der BARMER. Außer der AOK Bremen/Bremerhaven agierten alle beteiligten Krankenkassen überregional, so dass alle geographischen Regionen Deutschlands abgedeckt waren (s. Abbildung 3-2). Die am BIPS verfügbaren Abrechnungsdaten enthielten zum Erhebungszeitpunkt Informationen von insgesamt ca. 25 Millionen Personen (männlich und weiblich), die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenkassen versichert waren (Haug & Schink, 2021). Das BARMER W-DWH enthielt Informationen von mehr als 14 Millionen Personen, die seit 2006 oder

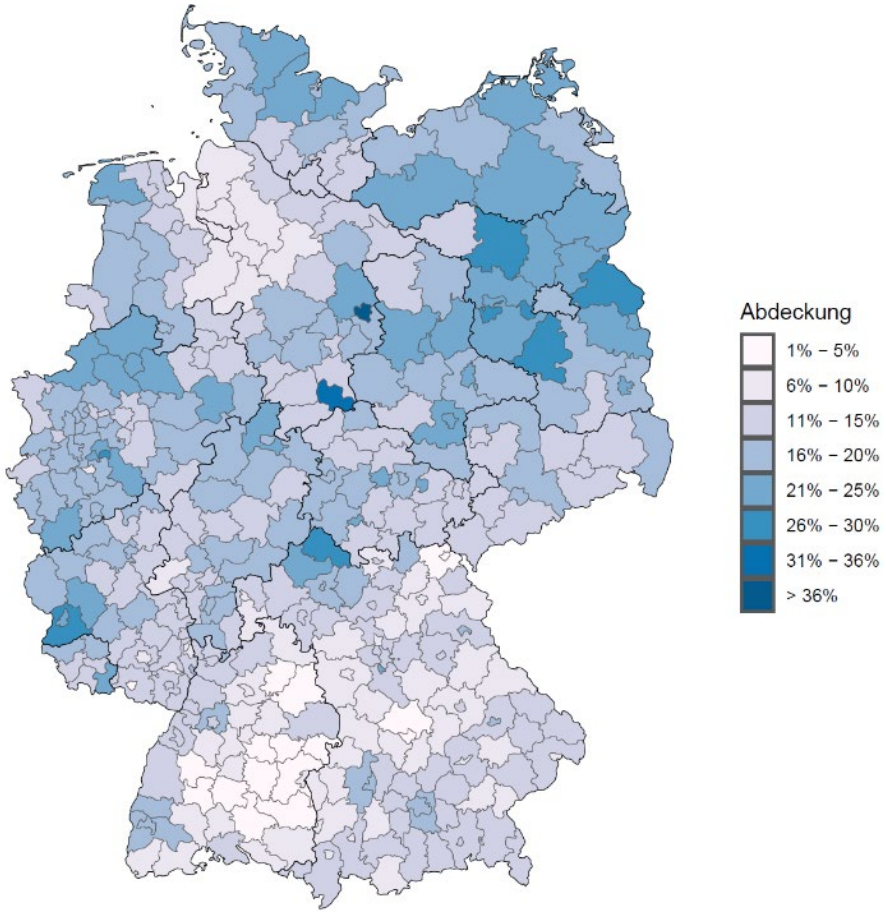
danach bei der BARMER versichert waren (Czwikla et al., 2019). Gemeinsam decken die Datenbestände des BIPS und des SOCIUM 36,6 % der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren ab.

Ursprünglich war auch der Einbezug der an das BIPS übermittelten Daten der AOK Niedersachsen geplant. Der Datenbestand dieser Krankenkasse musste zunächst mehrfach korrigiert werden. Im Laufe der Hauptstudie II zeigte sich dann, dass dieser Datenbestand weder für rein deskriptive Auswertungen noch für die Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nutzbar war, da für diese Krankenkasse keine Verschreibungsdaten vorlagen. Diese Daten entwickelten sich jedoch im Laufe der weiteren Ausarbeitung des Auswertungskonzepts zu einer wichtigen Komponente, zumal diese sowohl für die Identifizierung inzidenter Brustkrebsfälle, als auch die Definition vieler Kovariablen im Analysedatenbestand notwendig waren. Somit wurde der Informationsgehalt im Datenbestand dieser Krankenkasse für die Nutzung im Ressortforschungsvorhaben als zu niedrig erachtet. Dies führte zu einer Unterrepräsentation der Versichertenpopulation der AOK im kassenbasierten Ansatz. Um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Evaluation zur Brustkrebsmortalität auf AOK-Versicherte zu prüfen, wurden daher im kassenbasierten Ansatz die Charakteristika von inzidenten Brustkrebsfällen aus den Datenbeständen der AOK Bremen/Bremerhaven (320 Tsd. weibliche Versicherte) und der AOK NordWest (2,2 Millionen weibliche Versicherte) [6] mit denen aus den Datenbeständen der anderen Krankenkassen verglichen (s. Kapitel 5.1.4.3.4). Aufgrund von Schwierigkeiten in der Datenübermittlung (Probleme mit durchgehenden Versicherungszeiten und Unklarheiten bei Sterbefällen), die in der verbleibenden Vorhabenlaufzeit nicht gelöst werden konnten, konnten die Daten der AOK NordWest zum Zeitpunkt der Datenanalyse allerdings nur für deskriptive Analysen, nicht aber für die Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“) verwendet werden. Auch die Kohortenabgleiche (s. Kapitel 3.1.3 bzw. Kapitel 3.3 im Ansatz des erweiterten Kohortenabgleichs) waren für die AOK NordWest in der verbleibenden Vorhabenlaufzeit nicht umsetzbar, so dass die Datenbestände dieser Krankenkasse auch nicht für die Auswertungen im Ansatz des erweiterten Kohortenabgleichs (s. Kapitel 7) zur Verfügung standen.

[6] Einzugsgebiet der AOK NordWest: Schleswig-Holstein und in NRW die Regionen Ostwestfalen-Lippe, Südwestfalen, Ruhrgebiet und das Münsterland.



A. Abdeckung durch die Krankenkassendaten am BIPS (d.h. AOK Bremen/Bremerhaven, DAK, hkk und TK)



B. Abdeckung durch die BARMER

AOK = Allgemeine Ortskrankenkassen
BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
DAK = Deutsche Angestellten Krankenkasse
hkk = Handelskrankenkasse
NA = Keine Informationen zur Abdeckung vorhanden.
SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
TK = Techniker Krankenkasse

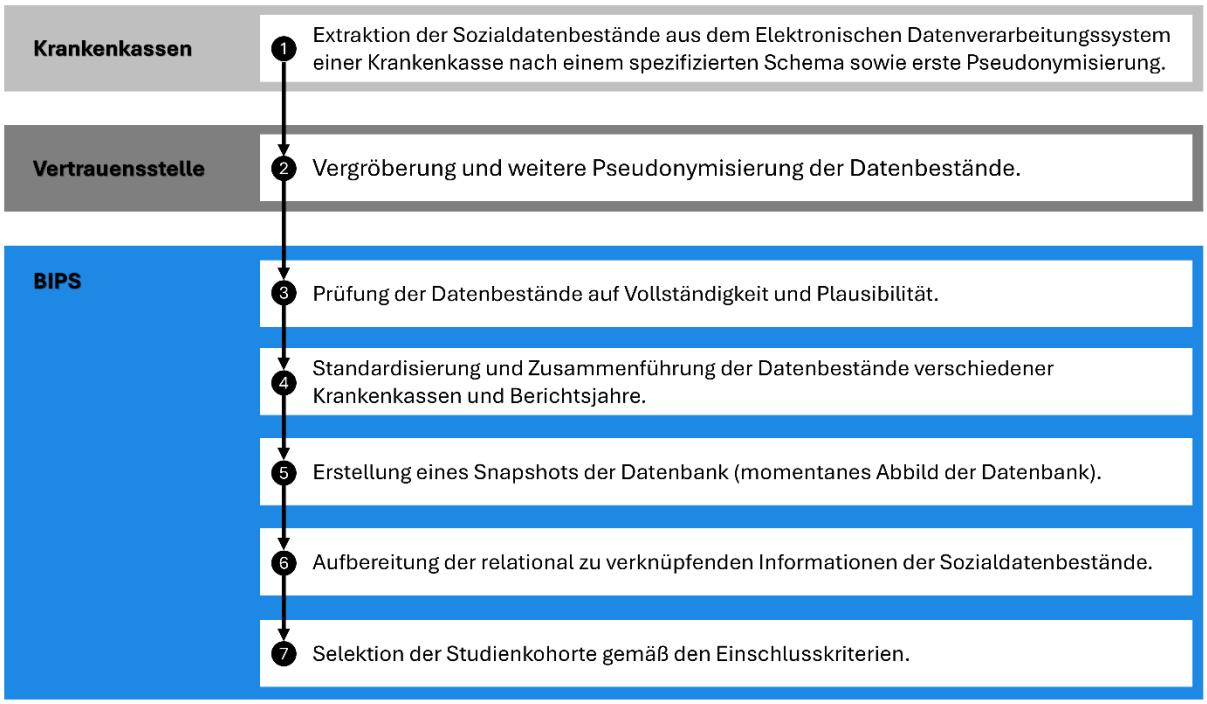
Abbildung 3-2: Abdeckungsgrad der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren durch die Abrechnungsdaten im kassenbasierten Ansatz.

3.1.2.4 Datenzugriffsmodelle

Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben die institutsspezifischen Datenzugriffsmodelle für die genutzten Krankenkassendaten.

3.1.2.4.1 Datenzugriffsmodell am BIPS

Das BIPS hat Zugriff auf pseudonymisierte Abrechnungsdaten von den Krankenkassen, die über eine Vertrauensstelle (angesiedelt am Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht, Universität Bremen) an das BIPS übermittelt wurden. Die Übermittlung der Abrechnungsdaten erfolgte sukzessive nach Datenjahr. Beim BIPS wurden die Einzellieferungen zu einem Gesamtdatenbestand, bestehend aus mehreren relational verknüpften Datenbestandstabellen) zusammengeführt (s. Abbildung 3-3).



BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH

Abbildung 3-3: Datenfluss im Datenzugriffsmodell des BIPS.

Bezüglich des Datenflusses und der Datenaufbereitung wird Arbeitsschritt 1 durch die Krankenkassen und Arbeitsschritt 2 durch die Vertrauensstelle durchgeführt. Die Arbeitsschritte 3 bis 7 erfolgen am BIPS in den (personell getrennten) Bereichen Datenmanagement (Arbeitsschritte 3 bis 5) und Datenanalyse (Arbeitsschritte 6 und 7).

3.1.2.4.2 Datenzugriffsmodell des SOCIUM

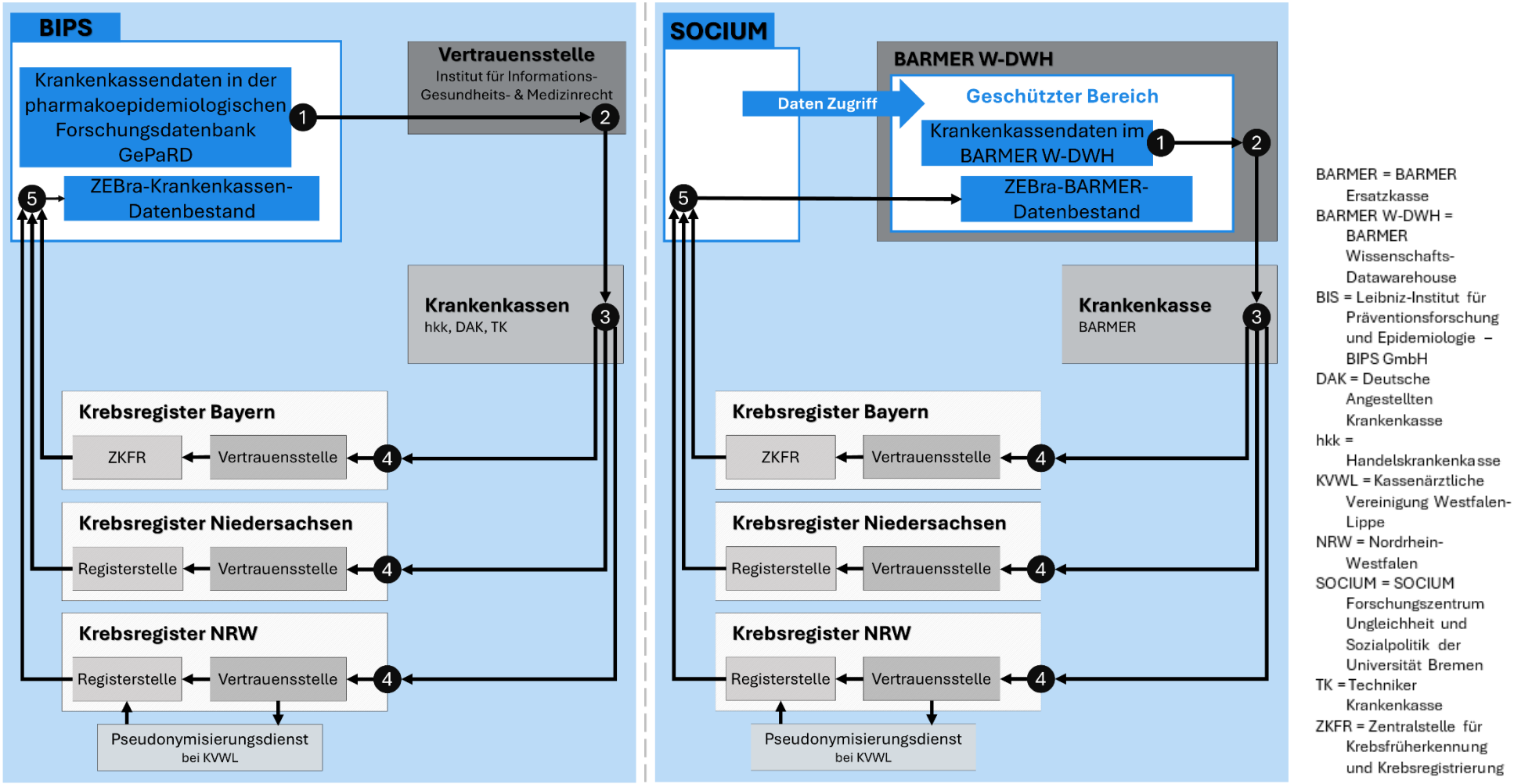
Im Datenzugriffsmodell des SOCIUM wurden pseudonymisierte Abrechnungsdaten (die wie oben beschrieben während der Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens anonymisiert wurden) innerhalb des krankenkasseneigenen BARMER W-DWH und diese ausgewertet. Der Zugriff war mehrfach passwortgesichert und durch eine Datennutzungsvereinbarung zwischen BARMER und SOCIUM geregelt. Der ZEBra-BARMER-Datenbestand wurde zu keinem Zeitpunkt an das SOCIUM weitergegeben. Das SOCIUM selektierte aus den relationalen Datenbestandstabellen, die die Daten aller BARMER-Versicherten enthielten und von der BARMER kontinuierlich um weitere Datenjahre ergänzt wurden, alle für das Ressortforschungsvorhaben relevanten Daten, bereitete diese auf und speicherte sie separat im BARMER W-DWH (ZEBra-BARMER-Datenbestand). Hierfür wurde von der BARMER ein von den anderen Nutzern des BARMER W-DWH getrennter und geschützter Bereich eingerichtet, auf den ausschließlich die Ressortforschungsvorhaben-Mitarbeitenden des SOCIUM Zugriff hatten.

3.1.3 Anreicherung der Krankenkassendaten mit Todesursachen

Die Krankenkassendaten enthielten zwar Informationen zum Austrittsdatum aus der Krankenkasse und dem Austrittsgrund (z.B. Ende des Versicherungsverhältnisses oder Tod), nicht aber zur Todesursache. Da die Zielgröße der Evaluation jedoch die Brustkrebsmortalität war, musste die Information, ob eine Frau an Brustkrebs verstorben war, nachträglich ergänzt werden. Für die Anreicherung der Krankenkassendaten mit der Todesursache wurden im Ressortforschungsvorhaben zwei Ansätze verfolgt, ein direkter (s. Kapitel 3.1.3.1) und ein indirekter (s. Kapitel 3.1.3.2).

3.1.3.1 Direkte Anreicherung mit Todesursachen

Für die direkte Variante wurde eine Anreicherung der Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursacheninformationen aus den epidemiologischen Datenbeständen dreier Krebsregistern (NRW, Bayern, Niedersachsen) durchgeführt (s. Abbildung 3-4). Hier waren neben den bereits genannten Institutionen und rechtlichen Vorgaben auch die jeweiligen Landeskrebsregistergesetze zu berücksichtigen (s. Kapitel 3.1.1).



BARMER = BARMER Ersatzkasse
BARMER W-DWH = BARMER Wissenschafts-Datawarehouse
BIS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
DAK = Deutsche Angestellten Krankenkasse
hkk = Handelskrankenkasse
KVWL = Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
NRW = Nordrhein-Westfalen
SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
TK = Techniker Krankenkasse
ZKFR = Zentralstelle für Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung

❶ Im BIPS- bzw. SOCIUM-Datenbestand werden ausgetretene weibliche Versicherte selektiert.
❷ Deren Pseudonym wird mit einer Kommunikations-ID (K-ID) an die jeweilige(n) Krankenkasse(n) übermittelt.
❸ Diese re-identifiziert die Versicherten und übermittelt die K-ID zusammen mit für den Abgleich notwendigen Personenidentifikatoren verschlüsselt an das jeweilige Krebsregister.
❹ Dieses führt den Abgleich durch und übermittelt für Abgleichtreffer die Todesursache zusammen mit der K-ID gesichert an das BIPS bzw. SOCIUM.
❺ Diese ergänzen die Todesursache über die K-ID (BIPS) bzw. eine zusätzliche Projekt-ID (SOCIUM) in für die Krankenkassen nicht zugänglichen Analysedatenbestände.

Abbildung 3-4: Anreicherung der Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursachen im BIPS und im BARMER W-DWH (Abbildung in Anlehnung an Czwikla et al. (2020)).

Auf Seiten der zuständigen Aufsichtsbehörden bzw. -gremien wurden der Beirat des Bayerischen Krebsregisters und das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, die Fachaufsicht des Niedersächsischen Krebsregisters, das Niedersächsische Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung und das Niedersächsische Landesgesundheitsamt sowie die zuständigen Stellen des LKR NRW hinzugezogen. Weitere Details zu den Genehmigungsverfahren können dem Kapitel 7.2.3 des Ressortforschungsberichts der Hauptstudie I entnommen werden (Karch et al., 2022). Im Allgemein entspricht die direkte Todesursachenanreicherung einem Kohortenabgleich. Die technischen Details des verwendeten Abgleichverfahrens sind in zwei Publikationen ausführlich beschrieben (Langner et al., 2020; Langner, Krieg, et al., 2019). Dieses Verfahren wurde letzten Endes zur Validierung der indirekten Todesursachenanreicherung (Todesursachenalgorithmus; s. Kapitel 3.1.3.2 und Kapitel 5.1.2.3.1) verwendet, welches für sämtliche Analysen im kassenbasierten Ansatz (s. Kapitel 5) genutzt wurde.

3.1.3.2 Indirekte Anreicherung mit Todesursachen (Todesursachenalgorithmus)

Die indirekte Todesursachenanreicherung (Todesursachenalgorithmus) basierte auf einem vom BIPS entwickelten Algorithmus, der die Informationstiefe von Krankenkassendaten nutzte, um brustkrebsbedingte Sterbefälle zu identifizieren. Ein Vorläufer – eine adaptierte Form des Gagnon-Algorithmus (Gagnon et al., 2006) – des letztlich verwendeten Todesursachenalgorithmus, wurde zunächst in der Machbarkeitsstudie II entwickelt und an einer Stichprobe validiert, für die verknüpfte Krebsregister- und Krankenkassendaten vorlagen (Langner, Ohlmeier, et al., 2019). In den Hauptstudien I und II des Ressortforschungsvorhabens wurde dieser Todesursachenalgorithmus weiterentwickelt. Neben einem insgesamt transparenteren Aufbau flossen in die finale Version des Todesursachenalgorithmus auch Erkenntnisse aus umfassenden Profilsichtungen (systematische Durchsicht von Versichertenhistorien) ein, so dass Unschärfen in den amtlichen Todesursachen berücksichtigt werden konnten. Im Gegensatz zur direkten Variante der Todesursachenanreicherung (s. Kapitel 3.1.3.1), die auf die drei Bundesländer (Bayern, Niedersachen und NRW) der kooperierenden Krebsregister beschränkt war, konnte der Todesursachenalgorithmus auf die gesamte Studienpopulation angewendet werden.

3.2 Bevölkerungsbasierter Ansatz – erweiterter Registerdatenbestand

Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurde ein Datenbestand für NRW bestehend aus verschiedenen Teilkomponenten erstellt (s. Kapitel 6). Hierbei fungierte das LKR NRW nicht nur als Projektbeteiligter, sondern auch als Datenhalter für das Ressortforschungsvorhaben. Dies ist auf die Sonderstellung des LKR NRW hinsichtlich der Datenverfügbarkeit zurückzuführen. Zum einen deckt das LKR NRW mit einem Einzugsgebiet von ca. 18 Millionen Einwohnern (zum Zeitpunkt der Übermittlung 2021; Landesbetrieb IT.NRW, 2018) das bevölkerungsreichste Bundesland Deutschlands ab und stellt zudem eines der größten Krebsregister Europas dar. Zum anderen beinhaltet die Datenbasis des LKR NRW nicht nur Informationen zu Krebsinzidenzen und -sterbefällen, sondern auch die Daten der in NRW ansässigen Screening-Einheiten (d.h. zu MSP-Teilnahmen) sowie, in seiner Funktion als Mortalitätsregister, die Informationen zu sämtlichen (nicht nur krebsbedingten) Todesursachen in NRW. Die für das Ressortforschungsvorhaben notwendige Datenbasis wurde vom LKR NRW aufbereitet und nach Record Linkage und Anonymisierung innerhalb des Krebsregisters auf direktem Wege der Universität Münster bereitgestellt, die auf Basis der bereitgestellten Daten die Analysedatenbestände generiert und die Auswertungen durchgeführt hat (s. Kapitel 6).

3.2.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz

Die Aufgaben des LKR NRW sind im LKRG NRW (Gesetz- und Verordnungsblatt NRW, 2016) definiert. Zu den Hauptaufgaben gehört die Erhebung und Auswertung von Daten zu Krebserkrankungen sowie die Bereitstellung von Daten für die Bewertung von präventiven und kurativen Maßnahmen (z.B. Früherkennungsprogramme).

Um die mit diesen Aufgaben verbundenen Ziele zu erreichen, erhält das LKR NRW sowohl personenidentifizierende als auch klinisch-/epidemiologische Daten von verschiedenen Datenhaltern in NRW. Die Übermittlung dieser Daten erfolgt auf Basis gesetzlicher Vorschriften, in deren Rahmen Ärztinnen und Ärzte gemäß der gesetzlichen Meldeplicht nach § 12 LKRG NRW dazu verpflichtet sind, Informationen zu Krebsdiagnosen, den Verlauf der Krebserkrankung, Therapiemaßnahmen sowie Sterbeinformationen (einschließlich Todesursache) der an Krebs erkrankten Personen an das LKR NRW zu übermitteln. Die erkrankte Person kann dieser Meldung weder zustimmen noch sie ablehnen (mit Ausnahme der Speicherung personenidentifizierender Daten nach § 21 LKRG NRW).

Darüber hinaus sind Meldebehörden und IT.NRW gemäß § 17 LKRG NRW dazu verpflichtet, Informationen zu allen Sterbefällen zu übermitteln. Dem LKR NRW, das gleichzeitig auch als Mortalitätsregister fungiert, liegen somit auch vollständige Daten zu Sterbefällen (einschließlich der Todesursachen) vor. Zur Evaluation von Früherkennungsprogrammen können gemäß der KFE-RL Daten von Screening-Einheiten an ein epidemiologisches Krebsregister fließen, sofern die landesgesetzlichen Regelungen dies erlauben. Für NRW wurde die dafür erforderliche Rechtsgrundlagen frühzeitig geschaffen, so dass bereits in der Vergangenheit regelmäßige Datenflüsse erfolgen konnten und dadurch ein umfassender Datenbestand im LKR NRW zu den Screeninghistorien vorliegen.

Die Nutzung von Krebsregisterdaten für die wissenschaftliche Forschung in NRW wird ebenfalls durch das LKRG NRW geregelt. Gemäß §§ 23, 24 des LKRG NRW können Forschungsnehmende einen Antrag beim LKR NRW zur Bereitstellung von Einzelfalldaten oder aggregierten Daten stellen. Für die Nutzung von Krebsregisterdaten zu Forschungszwecken ist keine Einholung der Einwilligung bei den betroffenen Personen erforderlich, da diese Daten den Forschungsnehmenden nur in pseudonymisierter oder anonymisierter Form bereitgestellt werden, um eine Identifizierung der Betroffenen auszuschließen. Abweichungen (z.B. Bereitstellung von Klartextdaten) sind für dieses Ressortforschungsvorhaben zwar nicht relevant gewesen, aber vom Grundsatz zulässig, wenn ein öffentliches Interesse vorliegt und geeignete Maßnahme zum Schutz der Identität der betroffenen Person ergriffen werden, wie beispielsweise eine Einschränkung des Zugriffs auf die Daten.

Für den Datenfluss über die rDZS mit Bereitstellung eines dann anonymisierten Datenbestandes über die Evaluierende Stelle wurden dementsprechend pseudonymisierte Einzelfalldaten gemäß §§ 23, 24 des LKRG NRW beim LKR NRW beantragt (s. Anhang B). Nach Prüfung des zuständigen Wissenschaftlichen Fachausschusses (§ 8 Abs. 2 LKRG NRW) des LKR NRW wurde dieser Antrag genehmigt, so dass die Datenbereitstellung nach Abschluss einer dazugehörigen Datennutzungsvereinbarung zwischen dem LKR NRW und der Universität Münster erfolgen konnte. Die Bereitstellung anonymisierter Einzelfalldaten im Rahmen des erweiterten Registerabgleichs erfolgte unter Berücksichtigung der rechtlichen Grundlagen des LKR NRW sowie den beste-

henden Verträgen. Die benötigten, anonymisierten Teildatenbestände (s. Kapitel 3.2.2 und Kapitel 6) wurden der Universität Münster direkt bereitgestellt.

Für die Nutzung der Krebsregisterdaten im Ressortforschungsvorhaben wurde ein umfassendes Datenfluss- und Datenschutzkonzept entwickelt, das den strengen datenschutzrechtlichen Anforderungen an die Handhabung und Nutzung personenbezogener Daten gerecht wird. Dieses Konzept und die darin beschriebene Vorgehensweise wurde gemäß der EU-DSGVO (Europäisches Parlament & Europäischer Rat, 2016) überarbeitet und mit dem BfDI abgestimmt. Details zum Datenfluss- und Datenschutzkonzept des ursprünglich geplanten Datenbestands der rDZS sind im Ressortforschungsbericht zur Hauptstudie I (Karch et al., 2022) nachzulesen. Auf diesem aufbauend wurde auch der Datenschutz für den erweiterten Registerdatenbestand geregelt.

3.2.2 Datengrundlage im bevölkerungsbasierten Ansatz

In den folgenden Unterkapiteln wird die Datengrundlage für die Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz dargestellt. Zuerst werden die Entwicklungen erläutert, welche dazu führten, dass die hier im Bericht beschriebenen Endpunktanalysen auf Basis des erweiterten Registerdatenbestands und nicht auf dem initial geplanten rDZS-Datenbestand durchgeführt wurden (s. Kapitel 3.3.2.1). Anschließend erfolgt eine Beschreibung des letztlich verwendeten erweiterten Registerdatenbestands (s. Kapitel 3.2.2.2).

3.2.2.1 Gründe für die verspätete Bereitstellung des rDZS-Datenbestands

Während der Hauptstudie II traten Schwierigkeiten am Server der Datenzusammenführenden Stellen auf (s. Anhang B.6). Dies hatte zur Folge, dass sich die Zusammenführung der Daten für den rDZS-Datenbestands auf zunächst unbestimmte Zeit verzögerte. Um diese Verzögerung abzufangen, wurde parallel ein gleichwertiger Alternativdatenbestand – der erweiterte Registerdatenbestand – generiert, auf Basis dessen die in diesem Bericht beschriebenen Endpunktauswertungen erfolgten (s. Kapitel 6). Der rDZS-Datenbestand konnte bis zum Ende des Ressortforschungsvorhabens zusammengeführt und prozessiert werden (s. Anhang B). Nach dem Ende des Ressortforschungsvorhabens erfolgte die Bereitstellung eines anonymisierten Datenbestands über die Evaluierende Stelle. Zudem werden die ursprünglich geplanten Auswertungen dieses

Datenbestandes umgesetzt. Die parallele Auswertung sowohl des erweiterten Registerdatenbestands, als auch des rDZS-Datenbestands ermöglicht dann auch einen direkten Vergleich und damit eine Validierung der beiden Ansätze.

3.2.2.2 Überblick über die verfügbaren Datenbestände

Der erweiterte Registerdatenbestand basiert auf Daten aus zwei zentralen Quellen: dem LKR NRW und dem IT.NRW (s. Kapitel 6.1.2.1). Das LKR NRW stellte Inzidenz- und Sterbefalldaten sowie MSP-Teilnahmedaten der Screening-Einheiten bereit, die am LKR NRW durch Record Linkages verknüpft wurden (s. Kapitel 3.2.3). Dadurch konnten die folgenden drei Personengruppen gebildet werden: (a) lebende MSP-Teilnehmerinnen mit Krebsinzidenzmeldung, (b) lebende MSP-Teilnehmerinnen ohne Krebsinzidenzmeldung, und (c) lebende MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Krebsinzidenzmeldung. Zusätzlich wurden durch die Universität Münster Aggregatdaten des IT.NRW in den erweiterten Registerdatenbestand integriert, um die Gruppe der lebenden MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ohne Krebsinzidenz abzubilden (im rDZS-Datenbestand durch die Daten der KVNO und KVWL abgebildet). Darüber hinaus konnten während der Hauptstudie II zusätzliche Datenbestände der KoopG akquiriert und in den Datenbestand integriert werden, die eine spezifischere Simulation des MSP-Einladungsdatums ermöglichten.

Die Daten der Frauen mit inzidentem Brustkrebsentsprechen für jeden Eintrag einer Best-of-Fallakte auf Individualebene aus den epidemiologischen Krebsregisterdaten. Darin sind für jede an Brustkrebs erkrankte Frau die aktuellen tumorbeschreibenden Merkmale (z.B. TNM-Stadium [7], Grading) enthalten. Die Daten der MSP-Teilnehmerinnen entstammen den jeweiligen Screening-Einheiten und umfassen MSP-Teilnahmedaten (Anzahl, Datum und Befund) sowie eine pseudonymisierte Information der erhebenden Screening-Einheit. Darüber hinaus liegen dem LKR NRW die bis zum Zeitpunkt der Datenbereitstellung übermittelten Sterbefalldaten (Todesursache und Sterbedatum) der Frauen in NRW vor. In dem der Universität Münster bereitgestellten Datenbestand war daher die in Tabelle 3-1 genannte Informationsmatrix verfügbar.

[7] Internationale Klassifikation bösartiger Tumoren, die die Tumorausbereitung anhand von Kriterien beschriebt: „T“ = Tumorgröße und -ausbreitung, „N“ = Nodalstatus (Beteiligung von Lymphkoten) und „M“ = Metastasierung (Fernabsiedlung des Tumors).

Tabelle 3-1: Informationsmatrix des vom LKR NRW bereitgestellten Datenbestands für den erweiterten Registerabgleich.

Fall	Brustkrebs	Verstorben	MSP-Teilnahme
1	Ja	Nein	Ja
2	Ja	Nein	Nein
3	Ja	Ja	Ja
4	Ja	Ja	Nein
5	Nein	Nein	Ja
6	Nein	Ja	Nein
7	Nein	Ja	Ja

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Der vom LKR NRW bereitgestellte Datenbestand enthält somit fallgenau alle Frauen mit inzidentem Brustkrebs, alle verstorbenen Frauen (mit oder ohne Brustkrebs) und alle Frauen, die am MSP teilgenommen haben (mit oder ohne Brustkrebs, lebend oder verstorben) aus NRW. Einzig die Personengruppe der nicht verstorbenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ohne inzidente Krebserkrankung konnte auf Basis dieser Datengrundlage nicht bestimmt werden. Für den erweiterten Registerdatenbestand wurde diese Gruppe daher mittels Aggregatdaten aus dem IT.NRW hinzugefügt. Eine detaillierte Beschreibung des finalen Datenbestands einschließlich näherer Informationen zu den LKR NRW und IT.NRW-Daten (u.a. eingeschlossene Alters- und Kalenderjahre) sowie deren Zusammenführung findet sich in Kapitel 6.1.2.1.

3.2.3 Generierung des erweiterten Registerdatenbestands

Zur Generierung des erweiterten Registerdatenbestands durch das LKR NRW war es zunächst erforderlich, dass das LKR NRW das routinemäßige Record Linkage der Inzidenz- und Sterbefallmeldungen durchführte. Zusätzlich erfolgte beim LKR NRW eigens für die Bildung des erweiterten Registerdatenbestands ein Record Linkage zwischen dem Datenbestand der gemeldeten an Brustkrebs erkrankten Frauen und den MSP-Teilnahmedaten der Screening-Einheiten. Zusätzlich zum routinemäßigem Record Linkage erfolge eine Aggregation und Blinde Anonymisierung des Datensatzes, entsprechend dem konzipierten Datenfluss- und Datenschutzkonzept zur Umsetzung der rDZS (s. Anhang B). Mithilfe des generierten erweiterten Registerdatenbestands kann unter Hinzunahme der Daten von IT.NRW (s. Kapitel 6.1.2.1) die gesamte anspruchsberechtigte weibliche Bevölkerung im Studienzeitraum abgebildet werden (s. Abbildung 3-5).

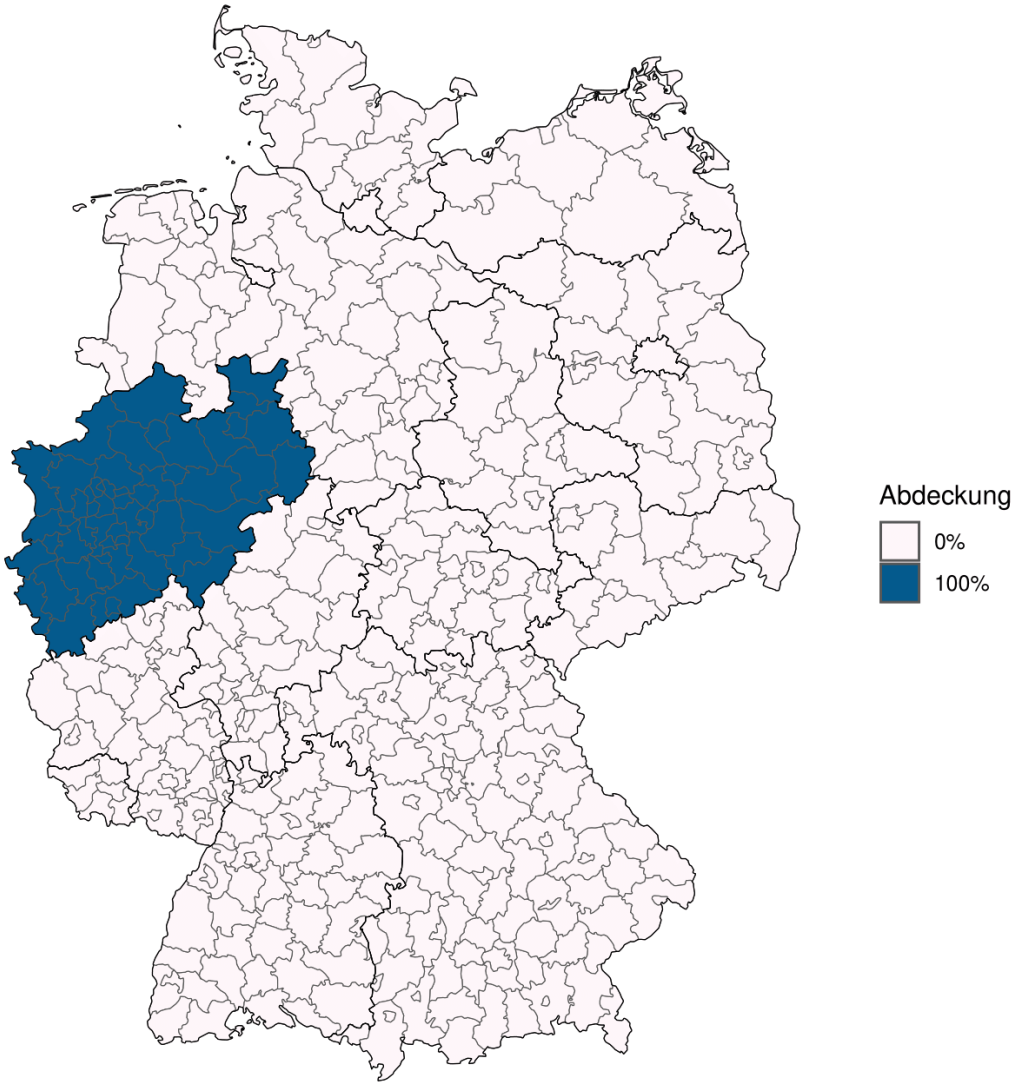


Abbildung 3-5: Abdeckungsgrad der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren im bevölkerungsbasierten Ansatz.

3.3 Ansatzübergreifende Auswertung – erweiterter Kohortenabgleich

Der erweiterte Kohortenabgleich stellt eine Verknüpfung von Informationen von Teilpopulationen aus dem kassenbasierten und dem bevölkerungsbasierten Ansatz dar. Hintergrund des Abgleiches ist die Tatsache, dass sich Krankenkassendaten und Krebsregisterdaten hinsichtlich der vorhandenen Informationen zu Krebserkrankungen gut ergänzen. Für die Population der Frauen mit Wohnsitz in NRW im ZEBRA-Krankenkassen-Teildatenbestand, bei denen mindestens ein Code in dem Abrechnungsdatensatz auf eine mögliche Brustkrebserkrankung hinwies, wurden die Abrechnungsdaten mit Tumorinformationen aus dem LKR NRW angereichert. Diese ansatzübergreifende Auswertung wurde durchgeführt, um:

a. einen vertieften Vergleich der an Brustkrebs erkrankten MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen innerhalb der Abgleichpopulation zu ermöglichen, der für die Interpretation der Analyseergebnisse aus der gesamten Studienpopulation (s. Kapitel 5) hilfreich ist, und
b. die Übereinstimmung der aus den Krankenkassendaten abgeleiteten Charakteristika der Brustkrebserkrankungen zu prüfen.

Die BARMER konnte an dem Kohortenabgleich nicht teilnehmen, da der im BARMER W-DWH vorliegende ZEBra-BARMER-Datenbestand während der Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens anonymisiert wurde, wodurch eine Re-Identifikation von möglichen Abgleichtreffern nurmehr indirekt und mit großem Zusatzaufwand möglich gewesen wäre. Erschwerend kam hinzu, dass die Informationen für und aus einem solchen Abgleich aus Datenschutzgründen nicht in das BARMER W-DWH importiert und mit den Versichertendatensätzen verknüpft werden durften. Die Konzeptentwicklung, Genehmigung und Umsetzung eines theoretisch denkbaren Exports der Krankenkassendaten mit Verknüpfung außerhalb des BARMER W-DWH war im geplanten Zeitrahmen nicht umsetzbar.

3.3.1 Rechtliche Grundlagen und Datenschutz

Der erweiterte Kohortenabgleich wurde durch das in 2013 in Kraft getretene KFRG (Bundesgesetzblatt, 2013), das im Jahr 2021 durch das Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten reformierte Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG; Bundesamt für Justiz, 2009; Bundesgesetzblatt, 2021) und das LKRG NRW §§ 23, 24 (Gesetz- und Verordnungsblatt NRW, 2016) sowie auf Basis der in Kapitel 3.1.1 und Kapitel 3.2.1 beschriebenen rechtlichen Grundlagen ermöglicht.

Das BIPS hat einen entsprechenden Antrag auf Datenbereitstellung beim LKR NRW gestellt, der Zweck, Umfang und Nutzung der bereitzustellenden Daten verdeutlicht. Dieser Antrag wurde vom Wissenschaftlichen Fachausschuss des LKR NRW positiv beschieden. Darüber hinaus wurden die für die Nutzung der Krankenkassendaten notwendigen Genehmigungen bei den zuständigen Aufsichtsbehörden eingeholt (s. Kapitel 3.2.3).

3.3.2 Datengrundlage im erweiterten Kohortenabgleich

Beginnend mit einer Erklärung, warum die mDZS nicht realisierbar war (s. Kapitel 3.3.2.1), wird anschließend die Datengrundlage des alternativ dazu genutzten, erweiterten Kohortenabgleichs beschrieben (s. Kapitel 3.3.2.2).

3.3.2.1 Gründe für die Nichtrealisierung eines mDZS-Datenbestands

Mit dem Wegfall der kDZS (s. Kapitel 3.1.2.2) konnte auch keine mDZS implementiert werden, die durch die individuengenaue Verknüpfung von Krankenkassen- und Krebsregisterdaten eine inhaltliche Ergänzung und eine Validierung der in den einzelnen Ansätzen getroffenen Annahmen ermöglichen sollte. Mit dem erweiterten Kohortenabgleich konnten jedoch hinsichtlich des Informationsgehalts ein mindestens gleichwertiger Datenbestand für die ansatzübergreifende Auswertung erstellt und letztendlich ausgewertet werden. Die fehlende Implementierung der mDZS schloss jedoch die Möglichkeit für eine zukünftige Nutzung dieser Daten durch externe Forschungsinstitutionen aus.

3.3.2.2 Datenbestand des erweiterten Kohortenabgleichs

Im erweiterten Kohortenabgleich war eine direkte Verknüpfung der Krankenkassen- und Krebsregisterdaten möglich, ohne den Zwischenschritt einer zu Informationsverlust führenden Datenzusammenführenden Stelle, d.h. ohne Vergröberung der Datenbestände. Technisch entspricht dieser erweiterte Kohortenabgleich der im Ressortforschungsvorhaben bereits etablierten direkten Todesursachenanreicherung (s. Kapitel 3.1.3 und Kapitel 5.1.2.3.1 sowie Abbildung 3-6). Hierbei wurden für die im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand am BIPS identifizierten, in NRW wohnhaften Frauen mit Brustkrebs (oder Hinweis darauf) alle relevanten Informationen zur Krebserkrankung zusätzlich zu den Todesursachen aus dem Datenbestand des LKR NRW an den im BIPS vorliegenden Teildatenbestand für NRW angehängt, daher der Name des erweiterten Kohortenabgleichs.

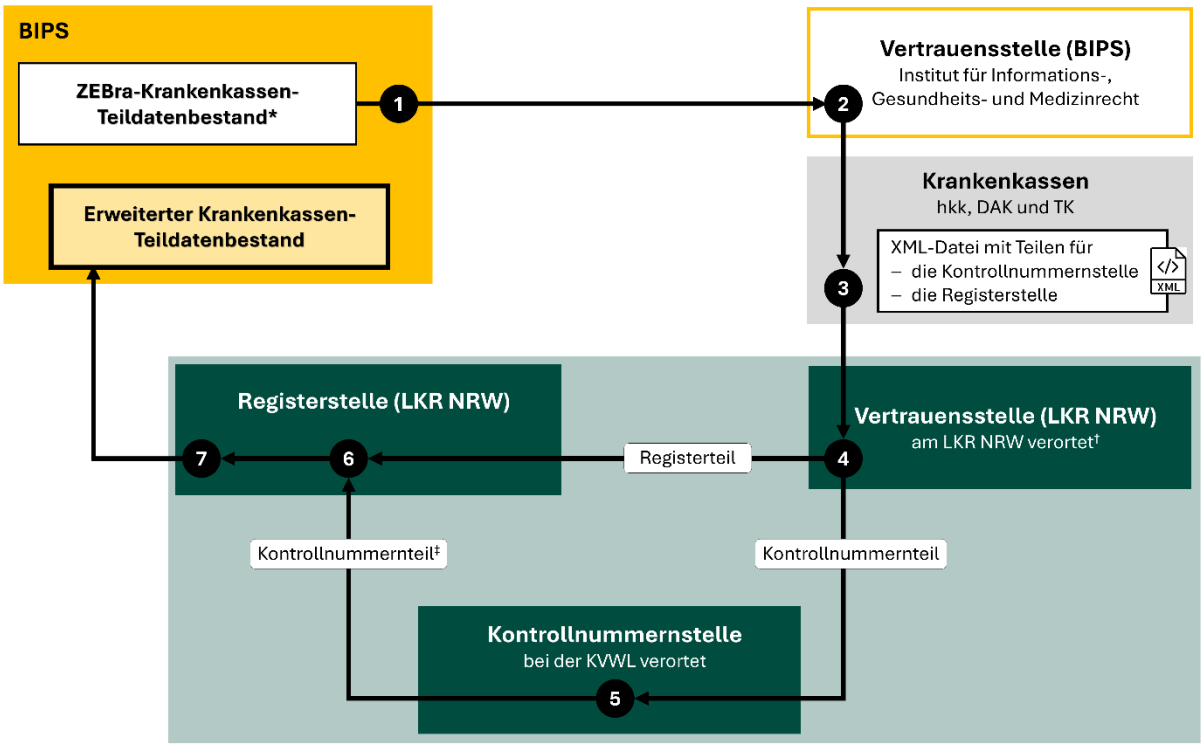
In Krankenkassendaten liegen zwar neben ICD-10-Codes für den Brustkrebs selbst auch ICD-10-Codes für befallene Lymphknoten und Fernmetastasen vor, jedoch liegt keine genaue Stadieninformation vor (z.B. was die Tumorgröße betrifft). Außerdem liegt keine ICD-O-Codierung (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie) vor,

welche nähere Informationen u.a. zur Histologie, zum biologischen Verhalten und zum Differenzierungsgrad liefert. In den Krebsregisterdaten liegen diese Informationen größtenteils vor (s. Kapitel 6). Andererseits ist es mit den Krankenkassendaten beispielsweise möglich, die Art der durchgeführten Therapien zu beschreiben, woraus sich beispielsweise der Rezeptorstatus ableiten lässt, zumal diese abgerechnet wurden und die Informationen damit vollständig vorliegen. Eine Gegenüberstellung dieser prognoserelevanten (d.h. den Endpunkt des Ressortforschungsvorhabens, also die Brustkrebsmortalität beeinflussenden) Faktoren ist für die Interpretation der Ergebnisse hilfreich. So kann beispielsweise untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß Unterschiede in der Stadienverteilung zwischen Brustkrebsfällen, die innerhalb bzw. außerhalb des MSP entdeckt werden, vorhanden sind.

Am erweiterten Kohortenabgleich beteiligten sich drei der überregional agierenden Krankenkassen (DAK, hkk, TK). Die Abgleichpopulation bestand aus Frauen mit Wohnsitz in NRW, die in den Krankenkassendaten einen Hinweis auf eine Brustkrebserkrankung (ambulante oder stationäre ICD-10-Codes C50 oder D05) hatten. Für diese Frauen wurden Abgleiche im LKR NRW durchgeführt und für Abgleichtreffer (d.h. Frauen mit mindestens einer registrierten Krebserkrankung) Daten aus den entsprechenden Krebsregistermeldungen an das BIPS zurückgemeldet. Für diese Abgleichpopulation liegen somit aus dem Krebsregister u.a. Informationen zu Diagnosejahr/-monat, Sterbejahr/-monat, Grading, TNM-Stadium, und Rezeptorstatus vor (s. Kapitel 7). Es wurde das gleiche Abgleichverfahren (sogenannter Kohortenabgleich) wie bei der direkten Todesursachenanreicherung (s. Kapitel 3.1.3.1) verwendet.

3.3.3 Durchführung eines Kohortenabgleichs im LKR NRW

Zum besseren Verständnis der Datenverarbeitung im Rahmen des erweiterten Kohortenabgleichs und des direkten Todesursachenanreicherung wird in diesem Abschnitt der vorhabenspezifische Prozess des Kohortenabgleichs beim LKR NRW beschrieben, der in Abbildung 3-6 visualisiert ist.



1 Datenaufbereitung und Weiterleitung des Datenbestands an die Vertrauensstelle des BIPS

2 Personenbezogene Pseudonym wird mit einer Kommunikations-ID an die jeweiligen Krankenkassen übermittelt

3 Re-identifizierung der Versicherten und verschlüsselte Übermittlung der Kommunikations-ID und der Personen-ID

4 Annahme und Trennung der XML-Datei, sowie Weiterleitung der Teile an die Register- bzw. Kontrollnummernstelle

5 Entschlüsselung, Überverschlüsselung (d.h. entfernen personenbezogenen Daten) und Weitergabe der Kontrollnummern†, um Abgleich mit dem Datenbestand zu ermöglichen.

6 Entschlüsselung des Registerteils und Verknüpfung beider Teile (d.h. Kontrollnummern- und Registerteil) anhand der Personen-ID

7 Spezielles Record-Linkage für Kohorten (inklusive manuelle Nachbereitung), Aufbereitung und Versand der angereicherten Abgleichtreffer

BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
DAK = Deutsche Angestellten Krankenkasse
hkk = Handelskrankenkasse
LKR NRW = Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen
NRW = Nordrhein-Westfalen
KVWL = Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
TK = Techniker Krankenkasse
* In NRW wohnhafte Frauen mit Hinweis aus Brustkrebs.
† Technisch und hinsichtlich der Befugnisse sind die Vertrauensstelle und die Registerstelle voneinander getrennt.
‡ Überverschlüsselter Kontrollnummernteil.

Abbildung 3-6: Allgemeiner Datenfluss bei Kohortenabgleichen am Beispiel der Anreicherung von Krankenkassendaten des BIPS mit Informationen des LKR NRW.

Um die gewünschten Informationen im Krebsregister identifizieren zu können, musste das BIPS die vorliegenden Daten der Frauen mit Hinweisen auf eine Brustkrebserkrankung zunächst in das NRW-spezifische Datenformat transformieren. Das LKR NRW hat dafür ein Tool (*Coho-Client*) entwickelt, das für den Versand der jeweiligen zusammengestellten Datenkohorte noch bei den Datenhalter, also dem BIPS, entsprechend aufbereitet und transformiert. Beim Export wurden die Daten entsprechend den Datenschutzbestimmungen (d.h. über die BIPS-eigene Vertrauensstelle bei den

Krankenkassen) zielverschlüsselt und als XML-Datei exportiert (Schritte 1-3).

Diese XML-Datei gliederte sich in zwei relevante Teile, die jeweils einen personenbezogenen Identifikator enthielten. Der erste Teil enthielt die personenidentifizierenden Merkmale (d.h. Vor- und Nachname, Geburtsname, Geburtsdatum und Gemeindekennziffer) einer Person und war für die Kontrollnummernstelle des LKR NRW zielverschlüsselt. Die Kontrollnummernstelle des LKR NRW entspricht dem Pseudonymisierungsdienst im Ressortforschungsvorhaben und ist als unabhängige Einrichtung bei der KVWL innerhalb der Telematik Infrastruktur angesiedelt.

Der zweite Teil der XML-Datei ist der registerstellenbezogene Teil der Daten, der wiederum für die Registerstelle des LKR NRW zielverschlüsselt wird. Dieser Teil enthält relevante Zusatzinformationen und Informationen, die die Registerstelle zum Abgleich im Klartext verwenden darf, zum Beispiel Geburtsjahr und -monat einer Person.

Die zielverschlüsselte XML-Datei kann dem LKR NRW über entsprechende sichere Austauschplattformen und in Abstimmung mit den zuständigen Ansprechpartnern der Vertrauensstelle, zur Verfügung gestellt werden. Innerhalb der Vertrauensstelle erfolgt dann die Auftrennung der beiden Datenteile (Schritt 4), um diese den entsprechenden Stellen (Kontrollnummernstelle bzw. Registerstelle) zur Weiterverarbeitung zukommen zu lassen.

Innerhalb der Kontrollnummernstelle (Schritt 5) erfolgt nun die Entschlüsselung des Kontrollnummernteils und die Kontrollnummernbildung (entsprechend einer Pseudonymisierung) mithilfe einer symmetrischen Überverschlüsselung der Daten nach dem International Data Encryption Algorithmus Verfahren. Nach erfolgter Überverschlüsselung wird dieser Datenteil (d.h. der Kontrollnummern-Teil*) ebenfalls der Registerstelle bereitgestellt.

In der Registerstelle wird Registerstellenteil entschlüsselt und mit dem jeweils zugehörigen überverschlüsselten Teil aus der Kontrollnummernstelle (d.h. dem Kontrollnummern-Teil‡) zusammengeführt (Schritt 6). Diese zusammengeführten Datensätze stellen den vom BIPS zusammengestellten Kohortendatenbestand im NRW-spezifischen Datenformat dar.

Dieser Datenbestand kann nun über ein spezielles Record Linkage-Verfahren für Kohortenabgleiche mit dem Datenbestand des LKR NRW, inkl. manueller Nachbearbeitung, abgeglichen werden (Schritt 7). Die dadurch erhaltenen Abgleichtreffer

werden selektiert und um die im Rahmen des Antrags gewünschten Merkmale (d.h. Inzidenz- bzw. Sterbefallmeldungen) ergänzt. Sobald für alle vorliegenden Abgleichtreffer die gewünschten medizinischen Daten selektiert und aufbereitet wurden, erfolgt die Bereitstellung der Ergebnisse durch die Registerstelle an das BIPS.

Dieses Verfahren der Pseudonymisierung mithilfe des Coho-Clients ermöglicht die Verarbeitung von Gesundheitsdaten für Forschungs- oder Registerzwecke unter Einhaltung strenger Datenschutzauflagen. Während des gesamten Prozesses bleiben die personenbezogenen Daten stets zielverschlüsselt (s. Abbildung 3-6), um ein Höchstmaß an Datensicherheit zu gewährleisten. Die Vertrauensstelle und die Kontrollnummernstelle fungieren als unabhängige Instanzen zum Schutz der Personendaten. Die Kontrollnummernstelle vergibt eindeutige Pseudonyme (Kontrollnummern) für Frauen, um ihre Identität zu wahren und den Datenschutz zu gewährleisten.

4 QUALITÄTSSICHERUNG

Zur Gewährleistung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität wurden im Ressortforschungsvorhaben verschiedene Maßnahmen im Rahmen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt, die im Folgenden näher dargestellt werden.

4.1 Interne Qualitätssicherung

Während der gesamten Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens hat die Universität Münster im zentralen, d.h. administrativen und wissenschaftlichen Projektmanagement einen umfassenden Qualitätssicherungsplan umgesetzt, der kontinuierlich überprüft und bei Bedarf optimiert sowie erweitert wurde (s. auch Karch et al., 2022).

Im administrativen Projektmanagement wurden in allen vier Studienphasen (s. Kapitel 2 und Kapitel 3) die Kostenpläne ab Beginn des Ressortforschungsvorhabens regelmäßig überwacht und Mittelabflüsse geprüft, um die Verfügbarkeit ausreichender finanzieller Mittel in den einzelnen Kalenderjahren sicherzustellen und eventuelle Anpassungen frühzeitig beim Auftraggeber beantragen zu können.

Des Weiteren wurden im administrativen, aber auch im wissenschaftlichen Projektmanagement SOPs eingesetzt, um eine gleichbleibende Qualität der jeweiligen Arbeitsprozesse zu gewährleisten. Nach Erstellung der Arbeitsanweisungen in der Hauptstudie I wurden diese zur Hauptstudie II erweitert, zum Beispiel durch eine SOP für die Projektbeteiligten zur Erstellung von Berichten.

Im wissenschaftlichen Projektmanagement wurden darüber hinaus die Projektfortschritte mit Zeitplänen und einem umfassenden Berichtswesen kontinuierlich überwacht. Hier ist als Beispiel der Quartalsbericht zu nennen, in dem alle beteiligten Institutionen die jeweils durchgeführten Arbeiten und Prozessfortschritte in den einzelnen Arbeitspaketen beschrieben haben. Dabei erfolgte bereits ab der Machbarkeitsstudie I eine ergänzende Quantifizierung der Fortschritte, die mithilfe einer zur Hauptstudie II überarbeiteten Berechnungsgrundlage transparenter ausgestaltet wurde.

Des Weiteren wurden regelmäßige Besprechungen etabliert. Ziel dieser Termine war eine strukturiertere engmaschige Koordination und Abstimmung der Arbeitsprozesse. Darüber hinaus konnte so auch eine frühzeitige Identifizierung möglicher Probleme gewährleistet werden. Auf dieser Grundlage konnten dann rechtzeitige Lösungsstrategien ent-

wickelt und drohende Projektverzögerungen vermieden werden. Die in der Hauptstudie I eingeführten regelmäßigen Besprechungen mit dem BfS wurden in der Hauptstudie II fortgeführt. In dieser letzten Studienphase erfolgten zudem in definierten zeitlichen Intervallen auch Besprechungen mit den einzelnen Projektbeteiligten des Konsortiums (s. Kapitel 1.7).

Neben dem zentralen Projektmanagement wurden im Verlauf des Ressortforschungsvorhabens auch für die wissenschaftlichen Arbeiten verschiedene Qualitätsmaßnahmen zur Sicherung der Prozess- und Ergebnisqualität in Bezug auf den Datenfluss, den Umgang sowie die Verarbeitung der Daten und die Durchführung der Analysen implementiert. Diese werden im Folgenden nun näher dargelegt.

Ab Umsetzung der ersten projektspezifischen Datenflüsse wurden von der Universität Münster jährliche vorhabenspezifische zentrale Datenschutzschulungen für alle Beteiligten durchgeführt, um regelmäßig auf die einzuhaltenden Datenschutzbestimmungen hinzuweisen.

Qualitätsgesicherte Forschungsdaten sind die Voraussetzung zur Generierung wissenschaftlich fundierter Erkenntnisse (Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen, 2010). Im Ressortforschungsvorhaben wurden bereitgestellte Informationen verschiedener Datenhalter (s. Kapitel 3) aufbereitet und für die Analysen (s. Kapitel 5 bis Kapitel 7) verwendet. Hierbei wurden in allen drei Auswertungsansätzen sowohl Datenmanagementpläne (DMPs) als auch Statistische Analysepläne (SAPs) ausgearbeitet und umgesetzt. Darüber hinaus wurden weitere vorhabenspezifische Maßnahmen ergriffen, zu denen unter anderem Doppelprogrammierungen (sofern möglich) oder die Nutzung bereits validierter Analyseprogramme zählen.

Um die Qualität und Validität der Auswertungen sicherzustellen, wurden verschiedene, darüber hinausführende Maßnahmen individuell von den Projektbeteiligten durchgeführt. So haben das BIPS und das SOCIUM in der Hauptstudie I und II zum Beispiel ein übergreifendes, für beide Beteiligten gültiges Auswertungskonzept entwickelt. Die Universität Münster hingegen war beispielsweise nach der finalen Datenbereitstellung in der Hauptstudie II im intensiven Austausch mit dem LKR NRW sowie in Gesprächen mit der KoopG, der Zentralen Stelle Westfalen-Lippe, dem Referenzzentrum Münster und der IT-Gesellschaft für integrierte Services im Gesundheitswesen (KV-IT GmbH) als Dienstleister der Mammographie-Screening-(*MaSc*)-Software, um ein besseres Verständnis

über die bereitgestellten Datenbestände zu entwickeln. Dadurch konnten Implausibilitäten identifiziert und in der Zusammenarbeit mit den verschiedenen Beteiligten die dafür vorliegenden Gründe näher differenziert werden.

Tabelle 4-1: Themen der Qualitätsberichte nach Quartal und Projektbeteiligten.

Quartal	Universität Münster und LKR NRW	BIPS und SOCIUM
III/2022	Qualitätsmaßnahmen des LKR NRW für die personenidentifizierenden und medizinischen Daten	Einheitliche Datenbearbeitung – Mapping (Zuordnung) von relevanten, in den jeweiligen Datenbeständen vorhandenen Informationen
IV/2022	Darstellung der Plausibilitätsprüfungen der aus der Evaluierenden Stelle bereitgestellten rDZS-Datensätze	Codelisten als Grundlage für die meisten der im Rahmen des Emulated Target Trials erstellten Datenbestände
I/2023	Kein Qualitätsbericht, da Datenbestand der rDZS nicht an die Evaluierende Stelle übermittelt werden konnte (s. Anhang B.6), d.h. es war dort kein Datenabruf und keine Datenbereitstellung möglich	Darstellung des Konzepts für ein einheitliches Vorgehen bei der Datenaufbereitung und -auswertung innerhalb des kassenbasierten Ansatzes
II/2023	s. I/2023	Abstimmung zu Variablen, für die spezifellere Informationen aus den jeweiligen Datenbeständen benötigt werden (z.B. Verschreibungsinformationen)
III/2023	s. I/2023	Dubletten bei der direkten Todesursachenanreicherung und deren (potenzielle) Implikationen für Analysen
IV/2023	Alternative Bereitstellung der Ausgangsdatenbasis über einen erweiterten Registerabgleich im bevölkerungsbasierten Ansatz – Allgemeine Informationen und erste Auswertungsergebnisse des bis dahin bereitgestellten Teildatenbestands	Deskription der Abgleichkohorten und -ergebnisse der direkten Todesursachenanreicherung
I/2024	Darstellungen zu den Daten von IT.NRW sowie Ergebnisse von Plausibilitätsprüfungen der Datenbereitstellungen	Entwicklung von auf Krankenkassendaten basierenden Algorithmen basierend auf der Sichtung von Versichertenprofilen
II/2024	Vorstellung der generierten plausibilisierten Datenbestände im bevölkerungsbasierten Ansatz	Umsetzung der Programmierungen im BARMER W-DWH auf Basis der vom BIPS dem SOCIUM bereitgestellten SAPs inkl. Codelisten
III/2024	Vorstellung des methodischen Vorgehens zur Simulation des Einladungsdatums in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse Vorstellung des weiterentwickelten Negative Control Outcome-Ansatzes und Überprüfung der Datenqualität als weitere Plausibilisierung	Herausforderungen und Lösungen bei der direkten Todesursachenanreicherung

BARMER W-DWH = Wissenschaftliches Data Warehouse der BARMER
BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
IT.NRW = Landesbetrieb Information und Technik NRW
LKR NRW = Landeskrebsregister NRW
NRW = Nordrhein-Westfalen
rDZS = Registerbasierte Datenzusammenführenden Stelle
SAP = Statistischer Analyseplan
SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen

Darüber hinaus wurden umfangreiche Qualitätsprüfungen vorgenommen. So wurden die Quartalsberichte ab dem dritten Quartal 2022 um Qualitätsberichte erweitert, in denen einzelne spezifische Inhalte jeweils vom BIPS und SOCIUM sowie von der Universität Münster und dem LKR NRW gegenüber dem BfS berichtet wurden (s. Tabelle 4-1).

Mithilfe der in allen Studienphasen durchgeführten systematischen Literaturrecherche (s. Kapitel 1.2 und Anhang A) wurden relevante Publikationen identifiziert, die zur kontinuierlichen Weiterentwicklung der hier umgesetzten Evaluationsstrategien beitragen konnten. Darüber hinaus wurde ein wissenschaftliches Leitungsgremium zu Beginn der Hauptstudie II gegründet, dem alle Projektverantwortlichen des Konsortiums angehörten. In diesem wurden die inhaltlichen Arbeiten koordiniert und auch unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz diskutiert, um so ein abgestimmtes, harmonisiertes sowie fachlich adäquates Vorgehen durch die Verbindung und Verknüpfung der einzelnen Auswertungskonzepte und methodischen Verfahren sicherzustellen.

4.2 Externe Qualitätssicherung

Neben der internen Qualitätssicherung wurden in den Hauptstudien I und II auch Maßnahmen der externen Qualitätssicherung durchgeführt. Die jeweiligen Maßnahmen in den beiden Studienphasen werden im Folgenden dargestellt.

4.2.1 Hauptstudie I

Im Rahmen der Hauptstudie I sollten Daten-, Prozess- und Auswertungsaudits von unabhängigen Experten und Expertinnen durchgeführt werden, um die Qualität dieses Ressortforschungsvorhabens zu sichern und die nationale und internationale Akzeptanz der aus dieses Ressortforschungsvorhabens resultierenden Ergebnisse zu erhöhen. Den Zuschlag für die öffentlich ausgeschriebene Auditierung in der Hauptstudie I erhielt im März 2020 das Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) des Universitätsklinikums Essen, vertreten durch die Auditierenden Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel als Projektleiter und Dr. Katrin Schuldt als Projektkoordinatorin. Im Laufe des Prozesses wurde entschieden, den Status quo des Ressortforschungsvorhabens festzustellen und damit kein Daten-, Prozess- und Auswertungsaudit im engeren Sinne durchzuführen. Da in dieser Studienphase das primäre Ziel darin bestand, die entwi-

ckelten Datenmodelle technisch und organisatorisch in die Praxis zu überführen, lag der Fokus der beiden durchgeführten Audits im September 2020 und im Januar 2021 daher auf der Datenhaltung und den Datenflüssen (inkl. Projektfortschritt und Qualitätssicherungsmaßnahmen). Nach Bereitstellung der Unterlagen und ersten Vorgesprächen erfolgte die erste Auditierung der Universität Münster sowie der Projektbeteiligten BIPS und SOCIUM sowie des LKR NRW mit seinen Vertragspartnern für den Betrieb des Pseudonymisierungsdienstes (angesiedelt an der KV-IT GmbH) und der Datenzusammenführenden Stelle (damals angesiedelt am Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH, ZTG) im September 2020. Als Auditkriterien dienten dabei die Leitlinien zur Sicherung der *Guten Epidemiologischen Praxis* (GEP) und der *Guten Praxis Sekundärdatenanalyse* (GPS). Das „Audit“ zog insgesamt ein sehr positives Fazit. Es zeigte keine kritische, eine schwerwiegende und 15 geringfügige Beobachtungen, woraufhin die Auditierenden Empfehlungen zur Qualitätssicherung aussprachen. Im Januar 2021 fand dann das zweite „Audit“ statt, in dessen Rahmen die Universität Münster die aufgrund des ersten „Audits“ umgesetzten Anpassungen im Studienplan präsentierte und nachweisen konnte, dass alle zu diesem Zeitpunkt umsetzbaren Empfehlungen aus dem ersten „Audit“ erfolgreich umgesetzt wurden. Zudem stellte das LKR NRW die Funktionalität der technischen Softwarekomponenten vor, die ebenfalls positiv bewertet wurden. Ein umfassender Abschlussbericht (REFOPLAN-Vorhaben 3619S42460) wurde mit den Ergebnissen beider „Audits“ veröffentlicht (Jöckel & Schuldt, 2022).

4.2.2 Hauptstudie II

Zu Beginn dieser Studienphase wurde ein zweistufiges externes Qualitätssicherungssystem in Absprache mit dem BfS angestrebt. So sollte zunächst ein nationales „Symposium" im Sinne eines wissenschaftlichen Austausches mit den Fachexperten und -expertinnen hierzulande und im Anschluss daran ein externes Audit erfolgen.
Die Planung des nationalen „Symposiums“ wurden unmittelbar nach Beginn der Hauptstudie II initiiert, um die bis dato noch nicht vollständig finalisierten Auswertungskonzepte frühzeitig mit Personen außerhalb des Konsortiums zu diskutieren. Als Teilnehmer konnte Prof. Dr. Alexander Katalinic gewonnen werden, der bereits ökologische Studien zum MSP sowie zur Entwicklung der Brustkrebsmortalität durchgeführt hat und nicht in der Umsetzung dieses Ressortforschungsvorhabens involviert ist. Darüber hinaus

wurden auch Priv.-Doz. Dr. Claudia Spix als Mitglied des wissenschaftlichen Beirats (s. Kapitel 1.7) mit fachlicher Expertise in dem hier angewandten Korrekturfaktorenansatzes (s. Kapitel 6.1.2.6.1) und Dr. Klaus Kraywinkel als Mitglied des Steuerungsgremiums (s. Kapitel 1.7) mit Expertise zu Krebsregisterdaten (s. Kapitel 6 und Kapitel 7) eingeladen, die ebenfalls beide teilgenommen haben (s. Tabelle 4-2). Nach Vorstellung der zugrundeliegenden Datenbasis wurden die methodischen Auswertungskonzepte vom Konsortium beschrieben und umfassend diskutiert. Die Rückmeldung der Teilnehmenden war insgesamt sehr positiv. Gerade das Triangulationskonzept mit moderner Kausaler Inferenz-Methodik und umfangreichen Sensitivitätsanalysen wurde als zielführend und beispielhaft hervorgehoben. Es gab keine kritischen Hinweise, aber hilfreiche Empfehlungen, die im weiteren Ausgestaltungsprozess der Auswertungskonzepte berücksichtigt wurden.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Themen und teilnehmenden Fachexperten und -expertinnen des nationalen „Symposiums“.

Termin	Inhalte	Fachexperten und -expertinnen
19.05.2022	– Fachvorträge der eingeladenen Teilnehmenden – Kurze Vorstellung des Ressortforschungsvorhabens – Darstellung der verschiedenen Datenquellen in den verschiedenen Ansätzen – Einführung in den Emulated Target Trial – Vorstellung der Auswertungskonzepte des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes sowie des Ansatzes des erweiterten Kohortenabgleichs	Prof. Dr. Alexander Katalinic *(Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland)* Dr. Klaus Kraywinkel* *(RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten, Berlin, Deutschland)* Priv.-Doz. Dr. Claudia Spix† *(zum damaligen Zeitpunkt: Deutsches Kinderkrebsregister, IMBEI, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland)*

IMBEI = Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
RKI = Robert Koch-Institut
* Mitglied des vorhabenspezifischen Steuerungsgremiums (fachliche Expertise: u.a. Krebsregisterdaten).
† Mitglied des vorhabenspezifischen wissenschaftlichen Beirats (fachliche Expertise: u.a. Korrekturfaktorenansatz).

Nach dem „Audit“ in der Hauptstudie I mit dem Schwerpunkt Datenhaltung und Datenflüsse (s. Kapitel 4.2.1) sollte in der Hauptstudie II schließlich ein Audit mit dem Schwerpunkt Auswertungen folgen. Demzufolge hatte das BfS eine Ausschreibung (REFOPLAN-Vorhaben: 3623S42472) zur Auditvergabe [8] am 30.08.2023 veröffentlicht, für die jedoch kein Angebot eingereicht wurde.

[8] Die öffentliche Ausschreibung kann unter folgendem Link eingesehen werden: https://www.evergabe-online.de/tenderdetails.html?0&id=535550&cookieCheck (letzter Zugriff: 07.03.2025)

Als Ersatz für das ursprünglich geplante Audit hat das Konsortium auf Basis der Erfahrungen des nationalen „Symposiums“ in enger Abstimmung mit dem BfS ein anderweitiges Konzept zur externen Qualitätssicherung entwickelt, im Zuge dessen ein internationaler Austausch mit Fachexperten und -expertinnen (internationales „Symposium“) stattfinden sollte. Mit diesem Qualitätssicherungskonzept wurden im Wesentlichen zwei Ziele verfolgt. Primär sollten die infolge der verschiedenen Herausforderungen (s. Kapitel 1) angepassten Auswertungskonzepte (s. Kapitel 5 bis Kapitel 7) kritisch von unabhängigen Personen mit methodischer und fachlicher Fachexpertise eingeschätzt werden. Sekundär sollten aber auch potenzielle Schwierigkeiten im Verständnis identifiziert werden, um diese in der späteren Kommunikation der Studienergebnisse berücksichtigen zu können.

Auf Anfrage des Konsortiums konnten verschiedene Fachexperten und -expertinnen gewonnen werden (s. Tabelle 4-3), die neben dem BfS, dem Konsortium selbst und den Mitgliedern des Steuerungsgremiums bzw. des wissenschaftlichen Beirats an den jeweiligen Terminen teilgenommen haben. In diesen wurden nach der allgemeinen Vorstellung des Ressortforschungsvorhabens (einschließlich spezifischer Informationen zum deutschen MSP und zur Implementierung) schwerpunktmäßig die verschiedenen Evaluationsstrategien und die jeweiligen methodischen Auswertungskonzepte diskutiert. Auch erste vorläufige Studienergebnisse konnten dabei vorgestellt und diskutiert werden (s. Tabelle 4-3).

Die alternativ konzipierte und hier durchgeführte externe Qualitätssicherung hat sich in ihrer Gesamtheit als hilfreich und zielführend erwiesen. So wurden die gewählten epidemiologischen und statistischen Methoden – insbesondere die systematische Herausarbeitung der kausalen Zusammenhänge, die darauf aufbauende Konzipierung der Studien und die umfassenden Sensitivitätsanalysen – als qualitativ sehr hochwertig und in sich schlüssig bewertet. Es gab keine kritischen Anmerkungen, weshalb keine grundlegende Anpassung der Auswertungskonzepte notwendig war. Die zum Zeitpunkt der Symposien durchgeführten und vorgestellten Primär- und Sensitivitätsanalysen wurden auch besprochen, auf Basis dessen erste internationale Vergleiche diskutiert werden konnten. Insgesamt wurde das Ressortforschungsvorhaben aufgrund der Komplexität und der detaillierten Ausgestaltung als auch international beispielhaft bewertet und als wegweisend für künftige Evaluationsstudien beschrieben. Ergänzende

inhaltliche Empfehlungen, die im Rahmen der Diskussionen noch besprochen wurden, konnten im Anschluss erfolgreich vom Konsortium umgesetzt werden.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Themen und teilnehmenden Fachexperten und -expertinnen der einzelnen Termine der internationalen „Symposien“.

Termin	Inhalte	Fachexperten und -expertinnen
17.06.2024 *Internationales „Symposium I“ – Teil 1*	– Vorstellung des Ressortforschungs-vorhabens – Darstellung der verschiedenen Datenquellen in den verschiedenen Ansätzen – Einführung in den Emulated Target Trial – Vorstellung des kassenbasierten Ansatzes (inkl. erster Auswertungs-ergebnisse)	Prof. Mireille Broeders, PhD *(IQ Institut für Gesundheitswissenschaften, Medizinisches Zentrum der Radbound Universität, Nijmegen, Niederlande)* Dr. Carlo Senore *(Referenzzentrum für onkologische Epidemiologie und Prävention in Piemonte, Turin, Italien)* Prof. Dr. Partha Basu, PhD *(Internationale Agentur für Krebsforschung, Weltgesundheitsorganisation, Lyon, Frankreich)*
24.10.2024 *Internationales „Symposium I“ – Teil 2*	– Kurzvorstellung des Ressort-forschungsvorhabens, inkl. der unterschiedlichen Datenquellen – Vorstellung des bevölkerungs-basierten Ansatzes inkl. erster Auswertungsergebnisse – Vorstellung des kassenbasierten Ansatzes inkl. weiterer Ergebnisse der Primär- und Sensitivitäts-analysen	Prof. Mireille Broeders, PhD *(IQ Institut für Gesundheitswissenschaften, Medizinisches Zentrum der Radbound Universität, Nijmegen, Niederlande)* Dr. Carlo Senore *(Referenzzentrum für onkologische Epidemiologie und Prävention in Piemonte, Turin, Italien)* Prof. Stephen W. Duffy, PhD *(Zentrum für Prävention, Detektion und Diagnose, Queen Mary Universität, London, England)*
30.09.2024 *Internationales „Symposium II“*	– Vorstellung des Ressortforschungs-vorhabens – Darstellung der unterschiedlichen Datenquellen – Einführung in den Emulated Target Trial – Vorstellung des kassenbasierten Ansatzes (inkl. erster Auswertungs-ergebnisse) – Vorstellung des bevölkerungs-basierten Ansatzes (exkl. der Auswertungsergebnisse)	Prof. Ruth Etzioni, PhD *(Programm für Biostatistik, Fred Hutch Cancer Center, Seattle, Washington, USA)* Prof. Marc D. Ryser, PhD *(Institut für Bevölkerungs- und Gesundheitswissenschaften, Duke Universität, North Carolina, USA)*

Darüber hinaus ist aber auch deutlich geworden, dass Eigenschaften des deutschen MSP (z.B. fehlendes Einladungsdatum) mit der flächendeckenden Einführung ebenso wie die Besonderheiten des dualen Gesundheitssystems (Versicherungspflicht, gesetzliche und

private Krankenversicherung (Grad der Abdeckung: 90 % und 10 %), Wahlmöglichkeiten) in Deutschland in den Ergebnisdarstellungen im Rahmen internationaler Veröffentlichungen bedacht und kommuniziert werden müssen. Dies ist wichtig, um die Herausforderungen und die daraus resultierende Komplexität und Limitationen dieses Ressortforschungsvorhabens besser nachvollziehen zu können.

Bezüglich der Strategie der konvergierenden Evidenzen wurde darüber hinaus empfohlen, präzise und transparent die Zielsetzungen sowie die dafür berechneten Effektschätzer und kausalen Kontraste in den zwei [9] sich ergänzenden Auswertungsansätzen zu kommunizieren. Dies ist für die Einordnung der verschiedenen Ergebnisse innerhalb dieses Ressortforschungsvorhabens, aber auch für den Vergleich mit vorhandener Evidenz aus anderen Studien notwendig.

[9] Im Rahmen der Strategie der konvergierenden Evidenzen werden drei Auswertungsansätze verfolgt (Kapitel 5 bis Kapitel 7). Da im dritten Auswertungsansatz (Ansatz des erweiterten Kohortenabgleichs) ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt wurden, werden hier nur zwei Auswertungsansätzen benannt.

5 KASSENBASIERTER ANSATZ

Im kassenbasierten Ansatz wurden die Auswertungen parallel basierend auf zwei unterschiedlichen Datenbeständen umgesetzt: dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS sowie dem ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM. Der ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand enthält Daten der AOK Bremen/Bremerhaven, der DAK, der TK und der hkk, während der ZEBra-BARMER-Datenbestand Daten der BARMER enthält. Die parallelen Auswertungen basierend auf diesen beiden Datenbeständen wurden anhand eines einheitlichen statistischen Analyseplans umgesetzt. Die Unterrepräsentation der AOK in diesem Ansatz wird explizit adressiert (s. Kapitel 5.1.4.3.4). Eine zentrale Komponente des kassenbasierten Ansatzes bestand darin, ein Auswertungskonzept für Krankenkassendaten zu entwickeln und umzusetzen, mit dem die Frage, ob die Teilnahme am MSP die Brustkrebsmortalität senkt, valide beantwortet werden kann. Um eine kausale Interpretierbarkeit sicherzustellen, war es entscheidend, die relevanten Verzerrungsquellen zu kontrollieren bzw. zu vermeiden (s. Kapitel 1.5). Um dies zu erreichen, wurden die Auswertungen basierend auf dem Prinzip der Target Trial Emulierung (s. Kapitel 5.1.1) konzipiert (Vermeidung von Design-induzierten Verzerrungsquellen, d.h. Misalignment Biases) und es wurde eine umfassende (auch zeitveränderliche) Propensity Score-Gewichtung (s. Kapitel 5.1.1.1) durchgeführt (Kontrolle der Verzerrungen durch Selbstselektion, d.h. Confounding). Außerdem wurden zur weiteren Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (s. Kapitel 5.1.4.2). Darüber hinaus wurden ergänzend zahlreiche deskriptive Analysen (s. Kapitel 5.1.4.1 und Kapitel 5.2.2.1) durchgeführt, um einen detaillierteren Einblick in die Studienkohorten bzw. die mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen zu erhalten. Um den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ abbilden zu können, d.h. die Krankenkassendaten mit dieser Information anzureichern, wurde ein zuvor entwickelter und validierter Algorithmus zur Erfassung von Brustkrebssterbefällen in Krankenkassendaten (im Weiteren: Todesursachenalgorithmus) verwendet (s. Kapitel 3.1.3; Hense et al., 2017; Karch et al., 2022). Im Sinne des Triangulationsansatzes komplementieren die im kassenbasierten Ansatz durchgeführten Auswertungen die des bevölkerungsbasierten Ansatzes (s. Kapitel 6).

5.1 Methodik

Dieses Kapitel beschreibt die methodische Herangehensweise der Auswertungen im kassenbasierten Ansatz, welche zusammen mit den entsprechenden Auswertungen im bevölkerungsbasierten Ansatz die zentralen Arbeiten des Ressortforschungsvorhabens darstellen. Die beschriebene Methodik wurde in den Datenbeständen des BIPS und des SOCIUM soweit möglich analog umgesetzt; Abweichungen werden wo relevant explizit benannt. Sensitivitätsanalysen und ergänzende deskriptive Analysen wurden nur basierend auf dem Datenbestand des BIPS durchgeführt.

5.1.1 Emulated Target Trial

Im kassenbasierten Ansatz wurden die Auswertungen basierend auf dem Prinzip der sogenannten Target Trial Emulierung konzipiert. Dadurch können sogenannte Misalignment Biases (s. Kapitel 1.5), die im Design früherer Beobachtungsstudien oft verankert waren, vermieden werden. Gleichzeitig wird dadurch sichergestellt, dass die Ergebnisse klar interpretierbar und etwaige Annahmen explizit und transparent dargestellt sind. Verknüpft mit dem Prinzip der Target Trial Emulierung ist die Durchführung umfassender Sensitivitätsanalysen, um mögliche Auswirkungen verbleibender Unsicherheiten (z.B. ungemessenes Confounding und einen daraus resultierenden verbleibenden Selbstselektionsbias) systematisch und transparent zu untersuchen.

Bei der Target Trial Emulierung handelt es sich um ein methodisches Rahmenwerk aus dem Bereich der Kausalen Inferenz, in dem zunächst das Studiendesign für eine optimale (ggf. hypothetische) Interventionsstudie erarbeitet wird (der sogenannte Target Trial). Im zweiten Schritt wird eine Beobachtungsstudie durchgeführt, die diesen Target Trial emuliert, d.h. nachahmt bzw. ihm so nahe wie möglich kommt (der sogenannte Emulated Target Trial; Braitmaier & Didelez, 2022). Es handelt sich um ein strukturiertes Vorgehen, bei dem zunächst in tabellarischer Form für den Target Trial und den Emulated Target Trial die Fragestellung(-en) der Studie, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Studienarme (Interventionsarm inkl. Art der Intervention und Kontrollarm), der Zuweisungsmechanismus zu den Studienarmen, die Nachbeobachtungszeit, die Zielvariable(n), d.h. die Endpunkt(e), der interessierende Gruppenvergleich und das statistische Analyseverfahren gegenübergestellt werden (Braitmaier & Didelez, 2022; Hernán & Robins, 2016). Auf diese Weise wird einerseits transparent dargestellt, in welchen Bereichen es bei der

Emulierung mittels der verfügbaren Beobachtungsdaten zu Abweichungen vom Target Trial kommt, so dass dies bei der späteren Interpretation der Ergebnisse systematisch berücksichtigt werden können bzw. Sensitivitätsanalysen zielgerichtet geplant werden können. Andererseits werden mit diesem Vorgehen Fehlerquellen vermieden, die sich durch die Verletzung von Grundprinzipien des Studiendesigns ergeben und in früheren Beobachtungsstudien zur Bewertung von Interventionen häufig vorlagen. Bei diesen vermeidbaren Fehlerquellen handelt es sich vor allem um Design-induzierte Verzerrungen, die durch zeitabhängige Selektionseffekte verursacht und als Misalignment Biases bezeichnet werden (Hernán et al., 2016). Die zeitliche Ausrichtung dreier Kernelemente des Studiendesigns an einem gewählten Startzeitpunkt (Baseline) verhindert dabei solche Design-induzierte Verzerrungen. Konkret bedeutet das, dass die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Zuweisung zu den Studienarmen und der Startzeitpunkt der Nachbeobachtungszeit, ab dem der Endpunkt erfasst wird, zeitlich aneinandergereiht sind, d.h. ohne relevanten Zeitverzug stattfinden (Braitmaier & Didelez, 2022). Dies bedeutet u.a., dass für die Zuweisung zu den Studienarmen nur die Teilnahme an der Intervention (in diesem Fall am MSP) zum jeweiligen Startzeitpunkt betrachtet wird, d.h. wie bei einem RCT werden für die Einteilung weder Informationen zur MSP-Teilnahme aus der Vergangenheit noch aus der Zukunft (d.h. der Nachbeobachtungszeit) verwendet. Da nur eine geringe Anzahl an Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt am MSP teilnimmt, wurde der Ansatz der sequenziellen emulierten Target Trials verwendet (s. García-Albéniz et al., 2017), wodurch die verfügbaren Längsschnittdaten bestmöglich genutzt werden konnten. Das genaue Vorgehen wird im Folgenden erläutert und wurde bereits im vorhabenspezifischen Studienprotokoll beschrieben, welches als begutachtetes, frei zugängliches Manuskript in der Fachzeitschrift *Clinical Epidemiology* im November 2022 veröffentlicht wurde (Braitmaier et al., 2022).

Es wurde ein Target Trial pro Kalenderquartal emuliert, beginnend mit dem ersten Quartal im Jahr 2009 und endend mit dem letzten Quartal im Jahr 2016 (im Folgenden als Baselinequartale bezeichnet). Der Beginn der Nachbeobachtungszeit war jeweils der erste Tag des Baselinequartals. Somit wurden insgesamt 32 prospektive Kohorten erstellt, die zur statistischen Auswertung gepoolt und gemeinsam betrachtet wurden. Durch die Emulierung von sequenziellen Trials war dieselbe Frau potenziell für mehrere Trials einschlussberechtigt und konnte somit auch mehrfach in die Analysen eingeschlossen werden

(maximal 32-mal). Somit beziehen sich die Fallzahlen im Ergebniskapitel (s. Kapitel 5.2) auf die Summe der (teilweise mehrfach) eingeschlossener Frauen und sind nicht gleichzusetzen mit der Anzahl an Individuen.

Zu Beginn eines jeden emulierten Trials wurden die Einschlusskriterien überprüft (s. Kapitel 5.1.2.1) und Frauen den Expositionsarmen (s. Kapitel 5.1.2.2) zugewiesen. Zur Zuweisung der Frauen zu den Expositionsarmen wurde die beobachtete Exposition (d.h. die MSP-Teilnahme oder MSP-Nicht-Teilnahme) im Baselinequartal verwendet. Weitere Details zu den Expositionsstrategien und dem Vorgehen, wenn das weitere MSP-Teilnahmeverhalten in der Nachbeobachtungszeit nicht mehr der zu Baseline zugewiesenen MSP-Teilnahme Strategie entsprach (z.B. MSP-Teilnahme bei initialen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen), sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Für die Nachbeobachtungszeit lagen Datenjahre bis 2018 vor, so dass die Nachbeobachtungszeit bis zu 10 Jahre betrug (maximal bis zum 31.12.2018). Letzteres traf auf Frauen zu, die bereits im Jahr 2009 eingeschlossen wurden.

5.1.1.1 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding)

Im Rahmen des kassenbasierten Auswertungsansatzes musste, wie auch im bevölkerungsbasierten Ansatz, für das Confounding durch Selbstselektion korrigiert werden, da davon auszugehen ist, dass sich MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen hinsichtlich Brustkrebsinzidenz- und -mortalitätsrelevanter Faktoren unterscheiden. Für die Korrektur von Confounding wurden im kassenbasierten Ansatz sogenannte Propensity Score-Methoden verwendet. Der Propensity Score ist in diesem Kontext die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau am MSP teilnimmt, bedingt auf die relevanten Kovariablen. Der Propensity Score dient als Balancierungsscore (Rosenbaum & Rubin, 1983): Der Einfluss von ungleich verteilten Confoundern wird durch das Bedingen auf den Propensity Score in der Analyse berücksichtigt. Es gibt unterschiedliche Arten, den Propensity Score in einer Analyse einzusetzen. Im kassenbasierten Emulated Target Trial wurde ein Ansatz verfolgt, bei dem aus dem Propensity Score Adjustierungsgewichte abgeleitet wurden. Hierbei wurden in Abhängigkeit vom Propensity Score einzelne Beobachtungen stärker oder schwächer in der Auswertung berücksichtigt, so dass eine Population entstand, in der die Confounder zwischen den zu vergleichenden Gruppen balanciert sind (Robins et al., 2000).

5.1.2 Studienpopulation

In diesem Abschnitt wird beschrieben, anhand welcher Kriterien die Studienpopulation selektiert wurde, wie die Exposition (MSP-Teilnahme) und der Endpunkt („Tod durch Brustkrebs“) definiert wurden, und welche Variablen für die Korrektur der Selbstselektion und für die Charakterisierung der in der Nachbeobachtungszeit neu aufgetretenen Brustkrebsfälle definiert wurden.

5.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in einen Trial aufgenommen zu werden, mussten die Frauen in dem jeweiligen Baselinequartal verschiedene Einschlusskriterien erfüllen bzw. sie wurden bei bestimmten Kriterien ausgeschlossen. Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte in jedem einzelnen Baselinequartal. Der Status, ob eine Frau die Kriterien erfüllte, konnte sich somit in den einzelnen Baselinequartalen unterscheiden.
Als potenziell einschlussberechtigt galten zunächst Personen mit vorhandenen Informationen zu Geschlecht, Geburtsjahr und Landkreis des Wohnorts, die folgende Kriterien erfüllten:

- weibliches Geschlecht,
- Wohnort in Deutschland,
- mindestens zwölf Quartale vor dem jeweiligen Baselinequartal durchgängig versichert und
- im jeweiligen Baselinequartal zwischen 50 und 69 Jahre alt (Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“; s. Kapitel 5.1.2.2) bzw. zwischen 50 und 64 Jahre alt (Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“; s. Kapitel 5.1.2.2).

Ausgehend von den Frauen, die diese Kriterien erfüllten, wurden Ausschlusskriterien angewandt, die sich in unterschiedliche Kategorien einteilen lassen.

a. Prävalenter Brustkrebs: Wie bei RCTs zur Effektivität von Früherkennungsuntersuchungen als sekundärpräventive Maßnahme üblich, wurden Frauen mit prävalentem Brustkrebs, d.h. mit einer Brustkrebsdiagnose (invasiv oder Carcinoma in situ der Brustdrüse) jemals vor Baseline bzw. mit Hinweisen auf eine zurückliegende Brustkrebsdiagnose, ausgeschlossen. Der Einschluss von Frauen mit

prävalentem Brustkrebs bei der Evaluation der Mammographie als sekundärpräventive Maßnahme würde dazu führen, dass Interventions- und Kontrollgruppe nicht vergleichbar wären. Frauen mit prävalentem Brustkrebs würden sich im Kontrollarm anreichern, da sie in der Regel nicht am MSP teilnehmen, sondern anderweitig (nach-)betreut werden. Konkret bedeutete dies, dass Frauen ausgeschlossen wurden, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: Jemals vor dem Baselinequartal mindestens ein ICD-10-Code für invasiven Brustkrebs, Carcinoma in situ der Brustdrüse, Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Brust, Brustkrebs in der Eigenanamnese, oder eine Einschreibung in das Disease-Management-Programm „Brustkrebs“. Auch nachträgliche Hinweise auf eine bereits vor Baseline diagnostizierte Brustkrebserkrankung wurden berücksichtigt, zumal es in der Natur von Krankenkassendaten liegt, dass diese Hinweise in manchen Fällen erst erkennbar sind, wenn sich daraus ein Abrechnungsfall ergibt.

b. Vorliegen von Symptomen: Da sich Früherkennungsuntersuchungen grundsätzlich an Personen richtet, die bzgl. der Zielerkrankung noch keine Symptome aufweisen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021), wurden Frauen ausgeschlossen, bei denen es Hinweise auf vorliegende Symptome in der Brust gab. Dies bedeutete in erster Linie das Vorliegen von ICD-10-Codes für Knoten in der Brust. Da auch eine Mammadysplasie mit Knoten bzw. anderen Symptomen einhergehen kann, wurden Frauen mit diesen ICD-10-Codes ebenfalls ausgeschlossen. Allerdings zeigte sich, dass in Krankenkassendaten sehr oft ICD-10-Codes für eine Mammadysplasie vorliegen, was vermutlich eine Übercodierung darstellt. Es wurden deshalb Sensitivitätsanalysen ohne das Ausschlusskriterium „Mammadysplasie“ durchgeführt (s. Kapitel 5.2).

c. Bildgebende Brustuntersuchung in einem relevanten Zeitraum vor Baseline: Wie bei RCTs zur Effektivität von Früherkennungsuntersuchungen üblich, wurden Frauen ausgeschlossen, die in einem relevanten Zeitraum vor Baseline bereits eine Untersuchung hatten, die frühe Brustkrebsstadien erkennen kann, zumal der Effekt bei Frauen beurteilt werden soll, die dahingehend noch nicht vorselektiert sind. Der relevante Zeitraum sollte sich dabei an der sogenannten Sojourn Time orientieren, d.h. der Zeit, die vergeht, bis sich eine prinzipiell detektierbare prä-

klinische Krebserkrankung klinisch manifestiert. Bei der Sojourn Time handelt es sich nicht um eine fixe Größe, sondern um eine geschätzte Verteilung, die vermutlich von individuellen tumor- und personenspezifischen Merkmalen abhängig ist (Duffy et al., 1995). Nach Sichtung der Literatur bzgl. Sojourn Time für Brustkrebs wurde der relevante Zeitraum auf drei Jahre festgelegt, da davon auszugehen ist, dass die Sojourn Time für den Großteil der Brustkrebserkrankungen kürzer als 3 Jahre ist (Duffy et al., 1995; Shen & Zelen, 2001; Wu & Kim, 2022). Diese Annahme spiegelt sich auch in den üblichen Intervallen für die Früherkennungsmammographie wider. Konkret bedeutete dies, dass Frauen ausgeschlossen wurden, bei denen in den zwölf Quartalen vor dem Baselinequartal Codes bzgl. Diagnosen bzw. Leistungen/Prozeduren für

- die Teilnahme am MSP oder die Durchführung der ggf. im Rahmen des MSP erfolgten Abklärungsdiagnostik sowie -prozesse (umfasst u.a. die Beurteilung der Aufnahmen, weitere Bildgebung, Biopsien, histologische Untersuchungen und die multidisziplinäre Fallkonferenz), oder
- die Durchführung einer diagnostischen Mammographie oder einer anderen Bildgebung bzw. Diagnostik der Brust (d.h. Biopsie, Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie oder Präparatradiographie)

vorlagen.

d. Gebrechlichkeit/hohe Morbidität: Frauen mit einer hohen Morbidität bzw. Gebrechlichkeit sind zwar theoretisch anspruchsberechtigt, ihr Einschluss wäre aber nicht sinnvoll, da sie eine geringe Wahrscheinlichkeit haben, tatsächlich am MSP teilzunehmen und sich damit im Kontrollarm anreichern würden. Da sich Gebrechlichkeit in Krankenkassendaten nicht direkt abbilden lässt, wurden zur Erfassung verschiedene Informationen berücksichtigt, die auf Gebrechlichkeit hinweisen. Außerdem wurden Hinweise auf eine hohe Krankheitslast einbezogen. Konkret bedeutete dies, dass Frauen ausgeschlossen wurden, falls mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

   - Palliativversorgung jemals vor Baseline,
   - wohnhaft in einer Pflegeeinrichtung oder Vorliegen eines ICD-10-Codes für „Probleme mit Bezug auf Pflegebedürftigkeit“ jemals vor Baseline,

- Vorliegen von mindestens einer Diagnose, die auf einen Zustand von Pflegebedürftigkeit bzw. Gebrechlichkeit hinweist (d.h. Volumenmangel, Immobilität, Dekubitalgeschwür / Druckzone, mittlere oder schwere kognitive Funktionseinschränkung, abnorme Gewichtsabnahme, oder ungenügende Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit) jemals vor Baseline,
- kachektischer Zustand jemals vor Baseline,
- Vorliegen von Polypharmazie (mindestens zehn gleichzeitig eingenommene Arzneimittel) in den vier Quartalen vor Baseline,
- teil- oder vollstationärer Krankenhausaufenthalt von 21 Tagen oder länger in den vier Quartalen vor Baseline, oder
- Vorliegen eines ICD-10-Codes für eine andere Krebserkrankung außer Brustkrebs jemals vor Baseline, exkl. sonstiger bösartiger Neubildungen der Haut. Es ist zwar davon auszugehen, dass nicht alle Krebserkrankungen eine hohe Morbidität nach sich ziehen, aber da sich die Schwere von Krebserkrankungen und deren Spätfolgen in Krankenkassendaten nicht gut erfassen lassen, wurde dieses Kriterium weit definiert.

e. Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit: In RCTs zur Untersuchung der Effektivität von Früherkennungsmaßnahmen ist es üblich, Personen mit eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit auszuschließen, da sie vermutlich nicht in der Lage sind, sich unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Früherkennungsuntersuchung, aktiv für oder gegen die Teilnahme zu entscheiden. Analog wurde auch hier vorgegangen. Ein Einschluss dieser Frauen in Beobachtungsstudien wäre nicht sinnvoll, denn es würde dazu führen, dass sich diese Frauen im Kontrollarm anreichern, da sie kaum an der Früherkennungsuntersuchung teilnehmen. Konkret bedeutete dies, dass Frauen ausgeschlossen wurden, falls mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

   - Vorliegen einer Demenz jemals vor Baseline oder
   - mindestens ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer psychotischen Erkrankung in den vier Quartalen vor Baseline.

5.1.2.2 Exposition (Teilnahme am MSP)

Die Teilnahme am MSP wurde über die entsprechende Gebührenziffer (mindestens eine Codierung des entsprechenden EBM-Codes) erfasst. Da für die Teilnahme und Abklärung im Rahmen des MSPs separate Gebührenziffern vorgesehen sind, lassen sich im Kontext des MSP durchgeführte Mammographien und die dazugehörige Abklärung von diagnostische bzw. kurativen Mammographien (d.h. Mammographien, die nicht im Kontext des MSP abgerechnet wurden) bzw. Leistungen unterscheiden.

Es wurden drei Expositionsarme (MSP-Teilnahme Strategien) definiert:

- ***Keine MSP-Teilnahme***: Frauen, die weder im Baselinequartal noch danach am MSP teilnehmen. Gemäß der in Kapitel 5.1.2.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten diese Frauen beispielsweise vier Jahre vor dem Baselinequartal am MSP teilgenommen haben, d.h. der Begriff „niemals“ bezieht sich auf die Nachbeobachtungszeit (zu der auch das Baselinequartal gehört).
- ***Mind. einmalige MSP-Teilnahme***: Frauen, die im Baselinequartal am MSP teilnehmen; wenn dies der Fall ist, verbleiben Frauen in dieser Strategie, unabhängig vom weiteren MSP-Teilnahmeverhalten.
- ***Mind. zweimalige MSP-Teilnahme***: Frauen, die im Baselinequartal am MSP teilnehmen und in den folgenden vier Jahren (d.h. in einem Zeitraum, der zwei weitere MSP-Angebote beinhaltet) mindestens ein weiteres Mal teilnehmen, bis sie älter als 64 Jahre sind oder eine inzidente Brustkrebsdiagnose erhalten. Anders als für die Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ musste die obere Altersgrenze für diese Strategie aufgrund der oberen Altersgrenze des MSP (69 Jahre) auf 64 Jahre gesetzt werden, da es bei Baseline allen Frauen grundsätzlich möglich sein muss, während der Nachbeobachtungszeit die Kriterien der Strategie zu erfüllen (d.h. nach dem Baselinequartal musste sie mindestens zwei weitere Angebote zur MSP-Teilnahme erhalten). Konkret wurde eine weitere MSP-Teilnahme als eine Screening-Mammographie im Zeitraum von Quartal 5 bis Quartal 17 nach dem Quartal der letzten MSP-Teilnahme definiert. Bei der Wahl dieses Zeitraumes wurde berücksichtigt, dass zwar eigentlich ein Screeningintervall von zwei Jahren vorgesehen ist, aber die Einladungen ggf. nicht exakt in diesem Intervall verschickt werden. MSP-Teilnahmen in den vier Quartalen nach dem Quartal der letzten

MSP-Teilnahme wurden nicht berücksichtigt, da dies im MSP nicht vorgesehen ist und sich in den Daten auch kaum zeigte.

Frauen, die im Baselinequartal verstarben oder eine Brustkrebsdiagnose erhielten, ohne im Baselinequartal am MSP teilgenommen zu haben, wurden ausgeschlossen. Auf diese Weise wurde vermieden, dass sich diese Frauen systematisch im Kontrollarm (d.h. der Strategie „keine MSP-Teilnahme“) anreichern und es dadurch zu einer Verzerrung kommt.

Was die oben beschriebenen MSP-Teilnahme Strategien betrifft, wurden folgende Vergleiche durchgeführt:

- „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ und
- „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“.

Der erste Vergleich schätzt dabei den Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität bei mindestens einmaliger MSP-Teilnahme, während der zweite Vergleich das intendierte (regelmäßige) Teilnahmemuster des MSP grob abbildet. Eine Strategie, die exakt das intendierte Teilnahmemuster abbildet (d.h. MSP-Teilnahme alle zwei Jahre) ließ sich mit den vorliegenden Daten nicht valide untersuchen (s. Kapitel 8).

Um zu berücksichtigen, dass Frauen von der bei Baseline zugewiesenen MSP-Teilnahme Strategie in der Nachbeobachtungszeit abweichen können (betrifft die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“) und diese Abweichung nicht zufällig ist, wurde das Verfahren des sogenannten künstlichen Zensierens eingesetzt. Konkret wurden Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ künstlich zensiert, wenn sie während der Nachbeobachtungszeit am MSP teilnahmen und in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, wenn sie während der Nachbeobachtungszeit nicht wie oben beschrieben erneut (s.o.) teilnahmen. Dementsprechend wurden Frauen in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ frühestens nach vier Jahren zensiert. Zu Baseline und während der ersten vier Jahre der Nachbeobachtungszeit waren die Kohorten in den Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ somit identisch. Die Umsetzung der künstlichen Zensierung ist in Kapitel 5.1.4.2.1 näher erläutert.

5.1.2.3 Endpunkt Tod durch Brustkrebs

Der primäre Endpunkt war die inzidenzbasierte Brustkrebsmortalität, d.h. Sterbefälle aufgrund von Brustkrebserkrankungen (Brustkrebstod: ja/nein), die im Baselinequartal oder danach (d.h. während der Nachbeobachtungszeit) neu diagnostiziert wurden. Für die Erfassung des primären Endpunkts wurden zwei Algorithmen entwickelt: a) ein Algorithmus zur Identifizierung von Brustkrebssterbefällen (indirekte Todesursachenanreicherung über einen Todesursachenalgorithmus; s. Kapitel 3.1.3 und Kapitel 5.1.2.3.1) und b) ein Algorithmus zur Identifizierung von sicher inzidenten Brustkrebsfällen (der sogenannte Inzidenzalgorithmus; s. Kapitel 5.1.2.3.2). In der Wertung des Endpunkts wurden nur Sterbefälle bei Frauen berücksichtigt, die während der Nachbeobachtungszeit gemäß Inzidenzalgorithmus neu diagnostiziert wurden und gemäß Todesursachenalgorithmus an Brustkrebs verstarben. Eine Frau, die in mehreren Trials eingeschlossen wurde (s. Kapitel 5.1.1) und nach einer inzidenten Brustkrebserkrankung, während der Nachbeobachtungszeit an Brustkrebs verstarb, zählte dementsprechend auch mehrfach zum Endpunkt.

Für die Entwicklung beider Algorithmen wurde basierend auf den Krankenkassendaten eine umfassende Sichtung von Versichertenprofilen durchgeführt. Dazu wurde eine Zufallsstichprobe mit ca. 1.000 Frauen aus dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand erstellt und darauf aufbauend systematische Sichtungen durchgeführt. Letzteres bedeutet, dass die in Krankenkassendaten vorhandene Datentiefe genutzt wurde, um sich einen vielschichtigen Einblick in die vorliegenden Codes zu Diagnosen, Therapien und sonstigen Leistungen, die für den Endpunkt relevant sind, zu verschaffen. Außerdem wurden dabei auch Codes betrachtet, die zur Abgrenzung des interessierenden Endpunkts von anderen Endpunkten (z.B. anderen Todesursachen) bedeutsam sind. Dabei wurden die Codes in ihrer zeitlichen Abfolge gesichtet, zumal sich beispielsweise vermeintlich widersprüchliche Informationen oft durch die Reihenfolge der diagnostischen Abklärung auflösen ließen. Auch das Setting der Codierung (z.B. stationär vs. ambulant), der Diagnosetyp (z.B. „Zustand nach“ vs. „gesichert“) sowie das wiederholte vs. einmalige Vorliegen von Codes waren wichtige Aspekte bei der Sichtung. Die Sichtung erfolgte unabhängig von mindestens zwei Personen. Beobachtungen und Erkenntnisse wurden zusammengefasst, diskutiert und in Kriterien für den Algorithmus übersetzt. Die Sichtung der Versichertenprofile war bzgl. Expositionsstatus verblindet.

5.1.2.3.1 Todesursachenalgorithmus

Die Sichtung der Versichertenprofile für die Weiterentwicklung der in den Machbarkeitsstudien (s. Kapitel 2.1.3.3) entwickelten ersten Version des Todesursachenalgorithmus fokussierte insbesondere auf Frauen, bei denen es Diskrepanzen zwischen der amtlichen Todesursache und der Todesursache gab, die durch die erste Version des Todesursachenalgorithmus zugewiesen wurde (s. Kapitel 3.1.3). Zunächst wurden nur die vier Quartale vor dem Quartal, in dem der Tod auftrat, betrachtet. Für bestimmte Konstellationen wurde dieser Zeitraum auf die gesamte Versichertenhistorie erweitert. Betrachtet wurden u.a. Codes für Brustkrebs (invasiv und in situ), andere Krebserkrankungen (primäre Neubildungen) sowie Metastasen (sekundäre Neubildungen), die verschiedenen Formen der Krebstherapie (Brust-OP, Strahlentherapie, systemische Therapie) sowie alle sonstigen codierten ambulanten und stationären Diagnosen und Verschreibungen. Für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus wurden fünf Einzelkriterien (s. Tabelle 5-1) definiert. Eine in den Krankenkassendaten als verstorben identifizierte Frau galt dann als Brustkrebssterbefall, wenn mindestens eines dieser Kriterien erfüllt war. Für die Prüfung der Kriterien wurden das Quartal, in dem der Tod auftrat, und die vier Quartale davor betrachtet. Wenn nicht explizit anders erwähnt, bezogen sich alle Kriterien auf diesen Zeitraum.

In derselben Abgleichpopulation, die für die Validierung der ersten Version des Todesursachenalgorithmus genutzt wurde (s. Kapitel 3.1.3), wurden auch die Sensitivität und Spezifität des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus ermittelt. Sie enthielt somit Informationen zur amtlichen Todesursache. Betrachtet man die amtliche Todesursache als Goldstandard, ergab sich für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus eine Sensitivität von 92,0 % (95 % Konfidenzintervall: 90,9 bis 92,9). Das heißt, dass der weiterentwickelte Todesursachenalgorithmus 92,0 % der Frauen mit der amtlichen Todesursache „Brustkrebs“ korrekterweise ebenfalls als Brustkrebssterbefall klassifiziert. Die Spezifität lag bei 97,3 % (95 % Konfidenzintervall: 97,1 bis 97,5). Das heißt, dass der weiterentwickelte Todesursachenalgorithmus 92,0 % der Frauen mit der amtlichen Todesursache „Brustkrebs“ korrekterweise ebenfalls als Brustkrebssterbefall klassifiziert. Die Spezifität lag bei 97,3 % (95 % Konfidenzintervall: 97,1 bis 97,5). Das heißt, dass der weiterentwickelte Todesursachenalgorithmus 97,3 % der Frauen mit einer anderen amtlichen Todesursache als Brustkrebs ebenfalls als nicht an Brustkrebs

Tabelle 5-1: Einzelkriterien für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus. Wenn nicht anders vermerkt, wurden zur Überprüfung der Kriterien das Quartal, in dem der Tod auftrat, und die vier Quartale davor herangezogen. Mindestens eines der Kriterien I bis V musste zutreffen.

Kriterium	Beschreibung
I	– Mindestens eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose* für Brustkrebs im Quartal, in dem der Tod auftrat
II	– Mindestens eine stationäre Brustkrebsdiagnose UND – Keine stationäre Diagnose für eine andere primäre Neubildung†
III	– Mindestens eine stationäre Brustkrebsdiagnose UND – Mindestens eine stationäre Diagnose für eine zwar als primäre Neubildung codierte Krebserkrankung, bei der es sich in Wirklichkeit aber vermutlich um eine Metastase des Brustkrebses handelt (Kategorie 1‡) UND – Keine stationäre Diagnose für eine andere primäre Neubildung

IV	– Niemals eine stationäre Brustkrebsdiagnose in der Versichertenhistorie UND
	– Mindestens zwei ambulant gesicherte Brustkrebsdiagnosen in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen UND
	– Keine stationäre Diagnose für eine primäre Neubildung, mit Ausnahme solcher, die möglicherweise eine Metastase des Brustkrebses sind (Kategorie 2‡) UND mindestens eines der folgenden drei Kriterien:
	  – Mindestens eine stationäre Diagnose für eine sekundäre Neubildung (befallene Lymphknoten/Fernmetastasen) ODER
	  – Eine stationäre Diagnose für eine primäre Neubildung, die möglicherweise eine Metastase des Brustkrebses ist (Kategorie 2‡) ODER
	  – Krebstherapie (Brust-OP, Strahlentherapie, oder systemische Therapie ausgenommen Hormontherapie)

V	– Keine stationäre Brustkrebsdiagnose im Sterbequartal oder den vier Quartalen davor, aber jemals eine stationäre Brustkrebsdiagnose in der Versichertenhistorie UND
	– Mindestens zwei ambulant gesicherte Brustkrebsdiagnosen in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen UND
	– Keine stationäre Diagnose für eine primäre Neubildung, mit Ausnahme solcher, die möglicherweise eine Metastase des Brustkrebses sind (Kategorie 1‡) UND mindestens eines der folgenden drei Kriterien:
	  – Mindestens eine stationäre Diagnose einer sekundären Neubildung (befallene Lymphknoten/Fernmetastasen) ODER
	  – Mindestens eine stationäre Diagnose für eine primäre Neubildung, die möglicherweise eine Metastase des Brustkrebses ist (Kategorie 1‡) ODER
	  – Krebstherapie (mindestens eine Codierung von Brust-OP, Strahlentherapie, oder systemische Therapie ausgenommen der Hormontherapie)

* Grundsätzlich wurden im stationären Bereich nur Entlassungsdiagnosen und keine Aufnahmediagnosen betrachtet. Dabei gibt es unterschiedliche Typen von Entlassungsdiagnosen (z.B. Hauptentlassungsdiagnose oder Nebendiagnose). Die Einschränkung auf den Typ „Hauptentlassungsdiagnose“ erfolgte nur für Kriterium I.

† Ausgenommen sind sonstige bösartige Neubildungen der Haut.

‡ Diese Kategorien ergaben sich aus der Sichtung der Versichertenprofile. Es zeigte sich, dass in manchen Fällen offensichtlich ICD-10-Diagnosecodes für primäre Neubildungen anstelle der entsprechenden Diagnosecodes für sekundäre Neubildungen (befallene Lymphknoten bzw. Fernmetastasen) verwendet wurden. Dies betraf die typischen Lokalisationen für Metastasen bei Brustkrebs (u.a. Knochen, Gehirn, Lunge, Leber). Da die Unsicherheiten bei Frauen mit ausschließlich ambulanten Brustkrebsdiagnosen größer waren, wurde der Umfang der berücksichtigten Diagnosecodes für diese Lokalisationen bei diesen Frauen weiter eingeschränkt, d.h. es ergaben sich zwei unterschiedliche Kategorien (Kategorie 1 und Kategorie 2). Eine Aufstellung der Krebserkrankungen, die als mögliche Brustkrebsmetastasen berücksichtigt wurden, findet sich im Anhang D.1.

verstorbene Fälle klassifiziert. Das primär angestrebte Ziel einer hohen Spezifität wurde somit (bei einer gleichzeitig auch hohen Sensitivität) erreicht. Eine hohe Spezifität ist hier besonders wichtig, da es sich bei dem Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ um ein seltenes Ereignis handelt. In diesem Fall kann die Anzahl der vom Todesursachenalgorithmus als „falsch-positiv“ klassifizierten (d.h. Frauen, die vom Todesursachenalgorithmus als Brustkrebssterbefälle klassifiziert werden, die aber in Wirklichkeit gar nicht an Brustkrebs, sondern an einer anderen Todesursache verstorben sind) im Vergleich zu den seltenen „richtig-positiven“ (also echten) Brustkrebsfällen sehr schnell sehr groß werden. Eine geringe Spezifität hätte somit dazu geführt, dass unter allen Frauen, die vom Todesursachenalgorithmus als Brustkrebssterbefälle klassifiziert worden wären, zu einem erheblichen Teil Frauen gewesen wären, die in Wirklichkeit an einer anderen Todesursache verstorben sind. Nähere Details zur Prüfung des Todesursachenalgorithmus einschließlich durchgeführter Sensitivitätsanalysen, die berücksichtigen, dass die amtliche Todesursache möglicherweise nicht immer als der Goldstandard zählen kann, finden sich im Anhang D.2.

5.1.2.3.2 Inzidenzalgorithmus

Für die Profilsichtung bzgl. des Inzidenzalgorithmus wurden Frauen ab dem ersten in den Daten vorliegenden Code für eine Brustkrebsdiagnose (ambulant mit Ausprägung „gesichert“ oder stationär codiert) bis zum Ende der Versichertenzeit betrachtet. Bei der Entwicklung des Inzidenzalgorithmus lag ein großes Augenmerk darauf, dass Frauen mit prävalentem Brustkrebs nicht fälschlicherweise als inzident klassifiziert werden. Dies ist bei Brustkrebs insofern besonders relevant, da auch sehr lange nach der initialen Diagnose noch Rezidive auftreten können (Pedersen et al., 2022). Eine Missklassifikation von Frauen mit prävalentem Brustkrebs als inzidente Brustkrebsfälle würde zu Verzerrungen in der Analyse des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ führen. Der Grund hierfür ist, dass Frauen mit prävalentem Brustkrebs im Vergleich zu der restlichen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu versterben. Aufgrund der klinischen Nachsorge ist davon auszugehen, dass Frauen mit prävalentem Brustkrebs das MSP eher nicht in Anspruch nehmen und sich daher im Kontrollarm anreichern würden. Dies hätte somit eine Überschätzung des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität zur Folge. Um dies in jedem Fall zu vermeiden, wurden zusätzlich zu einem bereits in der

Vergangenheit entwickelten Inzidenzalgorithmus weitere sehr strenge Kriterien definiert (s.u.), um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass es zu dieser Missklassifikation kommt. Mit diesem Vorgehen wurde somit eine sehr hohe Spezifität des Inzidenzalgorithmus für inzidenten Brustkrebs sichergestellt; die damit einhergehende Reduzierung der Sensitivität trug zu einer konservativen Effektschätzung bei. Eine weitere Erläuterung der Tatsache, dass durch dieses Vorgehen der Effekt der MSP-Teilnahme konservativ geschätzt wurde, erfolgt an späterer Stelle (s. Kapitel 8).

Die Notwendigkeit dieser weiteren Kriterien zeigte sich anhand von Häufigkeitsauszählungen und deren Vergleich mit Krebsregisterdaten sowie anhand von Profilsichtungen. Die Profilsichtungen zeigten, dass die Identifikation von Frauen mit prävalentem Brustkrebs beispielsweise über Nachsorgecodes oder „Zustand nach“-Diagnosen nicht ausreichend zuverlässig ist. Deshalb wurden zur Sicherstellung, dass es sich bei Brustkrebsdiagnosen während der Nachbeobachtungszeit tatsächlich um inzidente Brustkrebsfälle handelt, Kriterien definiert, die sich an der Therapie orientieren. Bei der Definition dieser Kriterien wurden neben den Erkenntnissen der Profilsichtungen auch die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms berücksichtigt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Diese weiteren, therapiebezogenen Kriterien (s.u.) wurden auf diejenigen Frauen angewendet, die mit dem ursprünglich entwickelten Inzidenzalgorithmus (s. Anhang E) als inzidente Brustkrebsfälle klassifiziert wurden. Um einen Brustkrebsfall als inzident zu klassifizieren, musste eines der Kriterien aus Tabelle 5-2 zusätzlich erfüllt sein.

Tabelle 5-2: Therapiebezogene Zusatzkriterien für den Inzidenzalgorithmus, um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um inzidente Brustkrebsfälle handelt. Mindestens eines der beiden Kriterien (d.h. Kriterium I oder II) musste zutreffen.

Kriterium	Beschreibung
I	Mind. eine brusterhaltende Operation während der Nachbeobachtungszeit.
II	Mind. eine Mastektomie (vollständige Entfernung des Brustdrüsengewebes) während der Nachbeobachtungszeit in Verbindung mit einer neoadjuvanten (präoperativen) Krebstherapie (Strahlentherapie oder systemische Therapie ausgenommen Hormontherapie), die innerhalb von maximal 9 Monaten vor der Mastektomie begonnen wurde.

5.1.2.4 Kovariablen

Es wurden zahlreiche Kovariablen definiert, die für die Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) mittels Propensity Score-Methoden verwendet wurden (s. Kapitel 5.1.1.1). Die Auswahl orientierte sich an inhaltlichen Überlegungen bezüglich Faktoren, die mit der Exposition (MSP-Teilnahme) und dem Endpunkt („Tod durch Brustkrebs“) bzw. mit konkurrierenden Ereignissen (Tod durch andere Ursachen) in kausalem Zusammenhang stehen bzw. assoziiert sind. Mit einer inhaltlich basierten Auswahl von Kovariablen soll vermieden werden, dass es zu einer Überadjustierung durch die Berücksichtigung von Variablen kommt, die auf dem kausalen Pfad von der Exposition zum Endpunkt liegen. Eine grafische Darstellung der Zusammenhänge, die der Auswahl von Kovariablen zugrunde lagen, ist im Anhang des publizierten Studienprotokolls zu finden (Braitmaier et al., 2022). Die konkret ausgewählten Kovariablen und deren Definition anhand von Krankenkassendaten sind im Folgenden dargestellt.

Das ***Alter*** in Jahren zu Baseline wurde als kontinuierliche Variable basierend auf dem Geburtsjahr dargestellt. Der ***Bildungsstand*** der Frauen wurde basierend auf einem zuvor entwickelten Algorithmus abgeschätzt. Dem liegen Informationen zur Bildung zugrunde, die im sogenannten Tätigkeitsschlüssel enthalten sind, der von Arbeitgebenden an die Sozialversicherungsträger für alle versicherungspflichtigen und freiwilligen Hauptversicherten gemeldet wird (Asendorf et al., 2022). Damit war es möglich, den Bildungsstand in drei Kategorien einzuteilen: a) unbekannt, b) Hauptschulabschluss oder mittlere Reife (d.h. eher niedrigere Bildung), und c) (Fachgebundene) Hochschulreife (d.h. eher höhere Bildung). Im BARMER-Datenbestand war der Algorithmus für den Bildungsstand nicht analog umsetzbar, so dass in dieser Datenquelle stattdessen der *German Index of Socioeconomic Deprivation* (GISD) verwendet wurde. Der GISD bildet auf wohnortbezogener Ebene (hier: Kreisebene) die sozioökonomische Deprivation basierend auf den Dimensionen Einkommen, Bildung und Beruf ab (Kroll et al., 2017). Die Kategorien waren: a) niedrige Deprivation, b) mittlere Deprivation und c) hohe Deprivation.

Die Inanspruchnahme von Früherkennungsmaßnahmen oder sonstigen präventiven Leistungen kann als Ersatzvariable für präventives Verhalten dienen, für das in Krankenkassendaten nur vergleichsweise wenige direkte Informationen vorliegen. Daher wurde

die ***Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen*** zu Baseline ermittelt. Dazu zählten:

- die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung (beinhaltet die allgemeine gynäkologische Untersuchung, die Zervixkarzinomfrüherkennung mittels Zytologie und die Brustabtastung),
- die Hautkrebsfrüherkennung,
- die Darmkrebsfrüherkennung mittels Untersuchung auf Blut im Stuhl (ab 50 Jahren) oder Koloskopie (im Betrachtungszeitraum ab 55 Jahren),
- der allgemeine Gesundheits-Check-up und
- die Grippeschutzimpfung.

Für diese Leistungen wurde ermittelt, ob sie mindestens einmal in den 12 Quartalen vor dem Baselinequartal in Anspruch genommen wurden (ja/nein). Bei den Früherkennungsleistungen ist es anhand spezifischer Gebührenziffern möglich, sie von diagnostischen bzw. kurativen Leistungen abzugrenzen.

Der Gebrauch ***menopausaler Hormontherapie*** wurde basierend auf Verschreibungsdaten sowohl zu Baseline (mindestens eine Verschreibung in den vier Quartalen vor dem Baselinequartal: ja/nein) als auch während jedes Nachbeobachtungsquartals (ja/nein) erfasst. Die Bedeutung der menopausalen Hormontherapie als wichtiger Confounder wurde im Verlauf des Vorhabens durch begleitende Arbeiten (systematischer Literaturüberblick, Analyse deutscher Krankenkassendaten) bestätigt. Der Gebrauch dieser Therapie, die das Brustkrebsrisiko bekanntermaßen erhöht (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019), kommt bei MSP-Teilnehmerinnen deutlich häufiger vor als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (Heinig et al., 2023; Heinig, Schwarz, et al., 2021).

Um den allgemeinen Gesundheitszustand der eingeschlossenen Frauen bzw. auch die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems abzubilden, wurde eine Reihe von Variablen für ***Morbidität*** definiert, die im Folgenden näher beschrieben sind. Für die einzelnen Variablen wurden Algorithmen verwendet, welche bereits in zahlreichen Studien des BIPS Anwendung fanden und dort bereits im Detail beschrieben sind (Heinig et al., 2023; Riedel et al., 2023). Bei der Definition dieser Variablen wurden Diagnosecodes, Ver-

schreibungsdaten, die Teilnahme an Disease-Management-Programmen sowie Behandlungen aus dem ambulanten und stationären Sektor berücksichtigt. Insgesamt wurde angestrebt, die Variablen für Morbidität mit hoher Spezifität zu definieren, d.h. zu vermeiden, dass Frauen als erkrankt eingestuft werden, die mutmaßliche Erkrankung aber in Wirklichkeit auf einer Fehlcodierung basiert. Folgende Variablen für Morbidität (oder Ersatzvariablen dafür, z.B. medikamentöse Therapie) bzw. Indikatoren für einen (vermehrten) Kontakt mit dem Gesundheitssystem wurden definiert:

- akuter hämorrhagischer Schlaganfall,
- akuter ischämischer Schlaganfall,
- akuter Myokardinfarkt,
- koronare Herzkrankheit,
- Herzinsuffizienz,
- Therapie mit Antikoagulantien,
- Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern,
- Bluthochdrucktherapie,
- Therapie mit Cholesterinsenkern,
- medikamentös therapierter Diabetes,
- Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden,
- (bronchiales) Asthma,
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD),
- Lebererkrankungen inkl. chronischer Virushepatitiden,
- schwere Lebererkrankung,
- terminale Nierenerkrankung,
- Anämie (alimentäre, hämolytische, aplastische oder sonstige),
- medikamentös therapierte Depression,
- Therapie mit Antipsychotika,
- das Vorliegen einer Diagnose für eine psychischen Erkrankung (Schizophrenie, bipolare affektive Störung, Depression, Agoraphobie, Sozialphobie, generalisierte Angststörung, Panikstörung),
- Therapie mit Immunsuppressiva,
- Therapie mit Opioiden,
- medikamentöse Therapie für Osteoporose,
- Frakturen (Hüft-/Schenkelhalsfrakturen),
- Hemiplegie,
- Hepatitis B oder Hepatitis C,
- HIV-Therapie,
- die medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion und
- die Codierung eines Glaukoms.

Zur Bildung der meisten Variablen wurde der gesamte verfügbare Beobachtungszeitraum vor dem Baselinequartal bzw. das jeweilige Nachbeobachtungsquartal betrachtet. Alle Kriterien des jeweiligen Algorithmus mussten innerhalb eines Jahres vor dem Baselinequartal bzw. vor dem jeweiligen Nachbeobachtungsquartal mindestens einmal erfüllt sein (ja/nein). Für die Variablen Anämie, Gebrauch von Opioiden, Vorliegen einer Diagnose für eine psychischen Erkrankung, Frakturen, und medikamentöse Therapie für Osteoporose wurden die vier Quartalen vor Baseline bzw. Nachbeobachtungsquartal betrachtet (ja/nein). Außerdem wurden folgende krankheitsunspezifische Variablen für Morbidität gebildet:

- die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel, d.h. die Anzahl unterschiedlicher Verschreibungen, deren Expositionszeitfenster überlappen (falls die Anzahl im betrachteten Zeitraum schwankte, wurde die maximale Anzahl gleichzeitiger Verschreibungen im betrachteten Zeitraum ausgewählt),
- die Anzahl der Tage mit teilstationärem oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt,
- Gebrechlichkeit/ hohe Morbidität (Vorliegen der Kriterien: ja/nein) und
- eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit (Vorliegen der Kriterien: ja/nein).

Diese krankheitsunspezifischen Variablen wurden, wie in Kapitel 5.1.2.1 beschrieben definiert, wobei – anders als bei den Ausschlusskriterien – die Anzahl gleichzeitig eingenommener Arzneimittel bzw. die Anzahl von Tagen mit Krankenhausaufenthalt als kontinuierliche Variable definiert wurde. Die Kriterien für diese Variablen wurden vor dem Baselinequartal bzw. dem jeweiligen Nachbeobachtungsquartal überprüft. Was die Variablen für Gebrechlichkeit bzw. eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit betrifft, sei darauf hingewiesen, dass sie auch als Ausschlusskriterien fungierten. Zu Baseline gab es somit keine Frauen mit Gebrechlichkeit bzw. eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit, da Frauen ausgeschlossen wurden, wenn diese Kriterien vor dem Baselinequartal zutrafen. In den Quartalen nach Baseline war es dann jedoch möglich, dass bei Frauen diese Kriterien (erstmalig) zutrafen.

In Bezug auf ***Verhaltensfaktoren*** wurden Codes für Drogenmissbrauch, Codes oder sonstige Hinweise (z.B. Folgeerkrankungen) für Alkoholabhängigkeit und Tabakabhängigkeit sowie Übergewicht/Adipositas (Diagnose oder spezifische Prozedur, z.B. baria-

trische Operation) erfasst. Für die Erfassung dieser Faktoren wurde der gesamte verfügbare Zeitraum vor dem Baselinequartal bzw. dem jeweiligen Nachbeobachtungsquartal genutzt. Bei einem Teil dieser Faktoren ist davon auszugehen, dass sie auf eine extreme Form der jeweiligen Verhaltensweise hinweisen (z.B. Alkoholabhängigkeit), wohingegen die weniger extremen Formen (z.B. moderater Alkoholkonsum) nicht erfasst oder untererfasst sind. Zusätzlich zu Diagnosen und Therapien, die auf das Vorliegen solcher Verhaltensfaktoren hindeuten, dienten einige der anderen Kovariablen als Ersatzvariablen für diese Verhaltensweisen (z.B. Inanspruchnahme präventiver Leistungen oder der Bildungsstand). Darüber hinaus wurde für den Confounder Rauchen eine quantitative Bias-Analyse bezüglich des Einflusses dieses Confounders auf die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ durchgeführt (s. Kapitel 5.1.4.3.2).

Bei Frauen mit einem zurückliegenden ***falsch-positiven Befund*** bzgl. Brustkrebs (d.h. ein im Kontext des MSP oder bei der Diagnostik der Brust gestellter Verdacht auf Brustkrebs, der sich nicht bestätigt hat) liegt ein erhöhtes Risiko vor, in Zukunft an Brustkrebs zu erkranken (Henderson et al., 2015; Mao et al., 2024). Gleichzeitig könnte ein falsch-positiver Befund das zukünftige MSP-Teilnahmeverhalten einer Frau beispielsweise so beeinflussen, dass sie keinem erneuten falsch-positiven Befund ausgesetzt sein möchte und daher nicht (mehr) am MSP teilnimmt. Dementsprechend könnte es sich hierbei um einen Confounder handeln, der dazu führt, dass sich Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko im Kontrollarm (d.h. der Strategie „keine MSP-Teilnahme“) anreichern. Es wurde daher erfasst, ob jemals vor dem Baselinequartal ein falsch-positiver Befund vorkam (ja/nein). Da die Information eines falsch-positiven Befundes in den Krankenkassendaten nicht direkt vorliegt, wurden hierfür folgende Kriterien aufgestellt, wobei mindestens eines davon erfüllt sein musste:

- zwei Mammographien (im MSP oder diagnostisch / kurative Untersuchung außerhalb des MSP) in einem Abstand von maximal drei Monaten,
- mindestens eine Mamma-Biopsie,
- mindestens eine Teilnahme an einer multidisziplinären Fallkonferenz im Rahmen des MSP oder
- mindestens ein ICD-10-Code für „Abnorme Befunde bei der bildgebenden Diagnostik der Mamma“.

Ein zeitlicher Bezug zu einer aus dieser Diagnostik möglicherweise resultierenden Brustkrebsdiagnose (was dann ein richtig-positiver Befund wäre) musste für diese Definition nicht hergestellt werden, da Frauen mit Brustkrebsdiagnosen vor Baseline generell ausgeschlossen wurden (s. Kapitel 5.1.2.1).

Als weiterer möglicher Confounder wurde ***Brustkrebs in der Familienanamnese*** über den entsprechenden ICD-10-Code erfasst (mindestens eine Codierung jemals vor Baseline bzw. dem Nachbeobachtungsquartal: ja/nein). Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit der Anzahl erstgradig betroffener Verwandter (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001); gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass Frauen mit Brustkrebs in der Familie häufiger am MSP teilnehmen (Schueler et al., 2008). Da davon auszugehen ist, dass dieser Confounder in Krankenkassendaten untererfasst ist, wurde eine quantitative Bias-Analyse bezüglich des Einflusses dieses Confounders auf die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ durchgeführt (s. Kapitel 5.2.1.3.2).

5.1.2.5 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krankenkassendaten

Für alle inzidenten Brustkrebsfälle (s. Kapitel 5.1.2.3.2) wurden anhand der in den Krankenkassendaten vorhandenen Informationen Variablen für das ***Stadium bei Diagnose***, den ***Rezeptorstatus*** und den ***Detektionsmodus*** gebildet.

Für die Bestimmung des Stadiums bei Diagnose wurden Informationen berücksichtigt, die auf das Vorliegen von befallenen Lymphknoten oder Fernmetastasen hinweisen. Größtenteils waren dies Diagnosecodes für befallene Lymphknoten oder Fernmetastasen (ambulant gesichert oder stationär), sofern diese im Quartal der Krebsdiagnose oder im Folgequartal mindestens einmal codiert wurden. In manchen Fällen wurden auch stationäre ICD-10-Diagnosecodes für andere primäre Neubildungen in diesem Zeitraum, die parallel zur Brustkrebserkrankung codiert wurden, als Indikatoren für ein fortgeschrittenes Brustkrebsstadium gewertet. Letzteres basierte auf Erkenntnissen aus Profilsichtungen, die zeigten, dass beispielsweise Lungenmetastasen zum Teil (fälschlicherweise) mit dem primären Code für Lungenkrebs codiert werden (s. Kapitel 5.1.2.3 bzw. Anhang D.1). Das Stadium bei Diagnose wurde in drei Kategorien eingeteilt: i) keine befallenen Lymphknoten und keine Fernmetastasen bei Diagnose, ii) nur befallene

Lymphknoten bei Diagnose, und iii) Fernmetastasen bei Diagnose (mit oder ohne befallene Lymphknoten).

Auch die Information zum Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung ist in Krankenkassendaten nicht direkt enthalten. Der Rezeptorstatus wurde deshalb indirekt basierend auf Informationen zu verabreichten Krebstherapien geschätzt, wobei die Therapien ab dem Quartal der Diagnose betrachtet wurden (s. Tabelle 5-3). Es wurden sowohl Verschreibungen aus dem ambulanten Bereich als auch Informationen zur Krebstherapie aus dem stationären Bereich berücksichtigt. Im stationären Bereich liegen Informationen zu verabreichten Krebstherapien auf der Wirkstoffebene nur für bestimmte Wirkstoffe vor. Jedoch gibt es übergeordnete Codes, aus denen u.a. zu erkennen ist, ob monoklonale Antikörper verabreicht wurden, was ein Hinweis auf einen HER2-positiven Rezeptorstatus sein kann (die entsprechenden Wirkstoffe sind größtenteils monoklonale Antikörper). Im ambulanten Bereich liegen für Fertigpräparate immer die Informationen zu den Wirkstoffen vor. Für individuelle Zubereitungen im ambulanten Bereich liegen die Informationen zu Wirkstoffen nur bei einem Teil der im Ressortforschungsvorhaben kooperierenden Krankenkassen vor (AOK Bremen/Bremerhaven, DAK und hkk). Jedoch gibt es auch hier übergeordnete Codes, aus denen zu erkennen ist, ob es sich bei den Zubereitungen um monoklonale Antikörper handelt.

Tabelle 5-3: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand enthaltenen Informationen.

Kategorien Rezeptorstatus	Codierung einer Hormontherapie	Codierung einer spezifischen anti-HER2-Therapie*	Codierung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern
HR positiv, HER2 positiv	Ja	Ja	N/A
HR positiv, HER2 positiv	Ja	Nein	Ja†
HR negativ, HER2 positiv	Nein	Ja	N/A
HR negativ, HER2 positiv	Nein	Nein	Ja†
HR positiv, HER2 negativ	Ja	Nein	Nein
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	Nein	Nein	Nein

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
N/A = Nicht relevant, da der Rezeptorstatus bereits anhand anderer Informationen eindeutig zugeordnet werden konnte.
* Trastuzumab, Pertuzumab oder Lapatinib
† Es wurde ein Antikörper verabreicht, aber die spezifische Information zum Wirkstoff lag nicht vor, d.h. es wurde ggf. eine anti-HER2-Therapie verabreicht.

Zur Bestimmung des Detektionsmodus, d.h. zur Art der Erkennung der Brustkrebserkrankung wurde ein Algorithmus eingesetzt, der anhand von Krankenkassendaten eine Klassifikation in eine der in Tabelle 5-4 dargestellten Kategorien vornimmt. Er betrifft Brustkrebserkrankungen, die in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ oder der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ auftraten. Der Algorithmus und die zugrundeliegenden Codes wurden in einer früheren Publikation ausführlich beschrieben. Dabei zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung mit Krebsregisterdaten und die Methodik kam bereits in einer anderen Studie zum Einsatz (Heinig et al., 2022; Heinze et al., 2023).

Tabelle 5-4: Kategorien bzgl. Detektionsmodus der Brustkrebserkrankung.

Detektionsmodus	Erläuterung
Im Screening entdeckt	Brustkrebs wurde bei einer MSP-Teilnahme entdeckt
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	Brustkrebs wurde im regulären Screening-Intervall* nach einer MSP-Teilnahme erkannt
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	Brustkrebs bei teilnahmeberechtigter Frau; keine MSP-Teilnahme im relevanten Zeitraum* vor oder bei Diagnose

MSP = Mammographie-Screening-Programm

* Der Zeitraum umfasst maximal 24 Monate. Details zum Algorithmus finden sich unter Heinig et al., (2022).

5.1.3 Aktualisierung des Studienprotokolls

Im Verlauf des Ressortforschungsvorhabens ergaben sich einzelne notwendige Anpassungen im Vergleich zum publizierten Studienprotokoll. Im Folgenden werden diese beschrieben.

a) Die ursprünglich vorgesehene und im Studienprotokoll beschriebene Strategie „regelmäßige MSP-Teilnahme“ sah vor, dass Frauen an jeder Screeningrunde (d.h. zu Baseline und nachfolgend alle zwei Jahre) teilnehmen mussten, solange sie im teilnahmeberechtigten Alter und frei von Brustkrebsdiagnosen waren. Bei der Analyse der Daten stellte sich allerdings heraus, dass nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Frauen dieses Teilnahmeverhalten zeigte, was zu einem statistisch unpräzisen Schätzer geführt hätte. Zusätzlich zeigte sich auch, dass es sich bei diesen Frauen um eine sehr selektierte Gruppe handelte und die Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht durch statistische Adjustierungsverfahren behoben werden konnten. Da die Zielsetzung der Studie war, den Effekt einer MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität in der deutschen Bevölkerung insgesamt

zu schätzen und nicht in einer selektierten Subgruppe, deren Teilnahmeverhalten nur für einen vergleichsweise kleinen Teil der Frauen zutrifft, wurde diese Strategie zu einer „mind. zweimaligen MSP-Teilnahme“ angepasst. Diese beschreibt eine MSP-Teilnahme im Baselinequartal und mindestens eine weitere MSP-Teilnahme in den darauffolgenden vier Jahren, was insgesamt mindestens zwei MSP-Teilnahmen innerhalb von drei Screeningrunden entspricht (s. Kapitel 5.1.2.2).

b) Wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben, wurde die Zuweisung zu den Strategien anhand der beobachteten MSP-Teilnahme im Baselinequartal vorgenommen. Frauen, die im Baselinequartal verstarben oder an Brustkrebs erkrankt waren, ohne im Baselinequartal am MSP teilgenommen zu haben, wären systematisch dem Kontrollarm (d.h. der Strategie „keine MSP-Teilnahme“) zugewiesen worden. Dadurch hätte sich eine Anreicherung von verstorbenen bzw. an Brustkrebs erkrankten Frauen im Kontrollarm ergeben. Um diese Verzerrung zu vermeiden, war ursprünglich geplant, die Datensätze dieser Frauen allen Strategien zuzuweisen. Dem lag die Überlegung zu Grunde, dass in einem RCT Frauen in allen Armen dieselbe Wahrscheinlichkeit haben, im Baselinequartal zu versterben oder an Brustkrebs zu erkranken. Es stellte sich jedoch anhand von Plausibilitätsprüfungen heraus, dass diese Überlegung unter den Bedingungen einer Beobachtungsstudie zu extremen Propensity Score-Gewichten führte und nicht gerechtfertigt war. Dementsprechend wurden Frauen, die im Baselinequartal verstorben oder an Brustkrebs erkrankt waren, ohne im Baselinequartal am MSP teilgenommen zu haben, im weiteren Verlauf in allen Armen ausgeschlossen.

c) Weiterhin wurden die Ausschlusskriterien im Vergleich zum veröffentlichten Studienprotokoll ausgeweitet, um Frauen mit hoher Morbidität bzw. Gebrechlichkeit und Frauen mit eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit auszuschließen (Begründung und genaue Definition der Kriterien in Kapitel 5.1.2.1).

d) Im publizierten Studienprotokoll wurde hinsichtlich der Einschlusskriterien bzgl. des Alters nicht zwischen den beiden Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ und der damals vorgesehenen Strategie „regelmäßige MSP-Teilnahme“ unterschieden. Stattdessen wurde einheitlich die Altersspanne 50 bis 69 Jahre verwendet. Um jedoch sicherzustellen, dass Frauen im Rahmen der Strategie „regelmäßige MSP-Teilnahme“ bzw. in der nun betrachteten Strategie „mind. zwei-

malige MSP-Teilnahme“ angesichts der im Studienzeitraum geltenden oberen Altersgrenze des MSP (69 Jahre) überhaupt die Möglichkeit hatten, regelmäßig bzw. mindestens zweimalig am MSP teilzunehmen, wurde die obere Altersgrenze für den Einschluss in diese Strategien auf 64 Jahre gesetzt (s. Kapitel 5.1.2.2).

e) Eine weitere Änderung ergab sich, was die im Studienprotokoll (Braitmaier et al., 2022) beschriebene Subgruppenanalyse in einer Teilpopulation betrifft, die hinsichtlich des präventiven Verhaltens homogener ist. Zweck dieser Subgruppenanalyse war es zu überprüfen, ob sich das Ergebnis aus der Endpunktanalyse verändert, wenn die zu vergleichenden Gruppen von Vornherein ähnlicher sind. Falls also ungemessenes Confounding vorliegt, würde dies durch diesen Ansatz reduziert werden. Ursprünglich war geplant, diese Teilpopulation basierend auf mehreren Kriterien zu definieren, nämlich der Inanspruchnahme mindestens einer Früherkennungsmaßnahme (gynäkologische Vorsorgeuntersuchung, Hautkrebsfrüherkennung, allgemeiner Gesundheits-Check-up, Darmkrebsfrüherkennung mittels Untersuchung auf Blut im Stuhl, Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie, Grippeschutzimpfung) in den zwölf Quartalen vor dem Baselinequartal. Da sich herausstellte, dass diese Kriterien auf sehr viele Frauen zutrafen und deren Charakterisierung zeigte, dass durch die Restriktion nicht die gewünschte Homogenität hergestellt wurde, wurden die Kriterien zur Restriktion eingeschränkt. Es wurde nur noch das Kriterium angewendet, dass eine Frau in den zwölf Quartalen vor Baseline mindestens einmal die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung, welche die allgemeine gynäkologische Untersuchung, die Zervixkarzinomfrüherkennung mittels Zytologie sowie die Brustabtastung beinhaltet, in Anspruch genommen haben musste.

f) Weiterhin konnte die im Studienprotokoll (Braitmaier et al., 2022) vorgesehene Subgruppenanalyse, in der nur emulierte Trials mit Baseline nach 2011 berücksichtigt werden sollten, nicht durchgeführt werden. Die Intention dieser Analyse war es, den Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität ab zwei Jahren nach der flächendeckenden Implementierung zu untersuchen, d.h. in einer Phase, in der ein zunehmender Anteil der Zielpopulation bereits ab dem 50. Lebensjahr die Gelegenheit hatte, am MSP teilzunehmen. Die Einschränkung führte jedoch zu einer starken Reduktion der Anzahl an beobachteten Zielereignissen: Unter den

MSP-Teilnehmerinnen reduzierte sich die Anzahl der Brustkrebssterbefälle von 394 in der gesamten Population auf nur noch 81. In der Folge konnte durch die Propensity Score-Gewichtung (s. Kapitel 5.1.1.1) keine ausreichende Balance der Kovariablen zwischen den MSP-Teilnahme Strategien hergestellt und der Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität nicht verlässlich geschätzt werden.

g) Im Studienprotokoll war vorgesehen, dass in den ZEBra-BARMER-Datenbestand Datenjahre ab 2006 einfließen. Abweichend davon konnte nun auch das Datenjahr 2005 im Datenbestand berücksichtigt werden. Da auch unter Einbezug dieses zusätzlichen Datenjahres die Vorbeobachtungszeit im ZEBra-BARMER-Datenbestand um ein Jahr kürzer ist als die Vorbeobachtungszeit im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand des BIPS (Datenjahre ab 2004), wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den möglichen Einfluss der unterschiedlich langen Vorbeobachtungszeit in der Endpunktanalyse zu untersuchen.

5.1.4 Auswertungen: deskriptive, statistische und weiterführende Analysen

Dieses Kapitel beschreibt die deskriptiven, statistischen sowie weiterführenden Analysen im Rahmen des kassenbasierten Ansatzes basierend auf den Datenbeständen des BIPS und des SOCIUM. Der Begriff „statistisch“ bezieht sich hier auf die induktive Statistik als Gegensatz zur Deskription. In jedem Abschnitt wird erwähnt, mit welchen Datenbeständen (BIPS und SOCIUM oder nur BIPS) die jeweiligen Analysen durchgeführt wurden.

5.1.4.1 Deskriptive Analysen

Im ersten Schritt der deskriptiven Analysen wurde die Selektion der Studienkohorten (Frauen im Alter von 50 bis 69 bzw. 50 bis 64 Jahren zu Baseline) basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) sowie die Zuweisung zu den MSP-Teilnahme Strategien (s. Kapitel 5.1.2.2) beschrieben. In einem nächsten Schritt wurde für die zu vergleichenden Studienkohorten der Mittelwert bzw. der Anteil und die Varianz für die einzelnen Kovariablen sowie die Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung ermittelt (Austin, 2009). Details zur Berechnung der SMD sind in Anhang F enthalten. Es wurde ebenfalls die mediane Länge der Nachbeobachtungszeit in Jahren berechnet.

Für beide Studienkohorten (d.h. Frauen im Alter von 50 bis 69 bzw. 50 bis 64 Jahren zu Baseline und die in der jeweiligen Kohorte untersuchten MSP-Teilnahme Strategien) wurden außerdem die eingeschlossenen Frauen mit inzidentem Brustkrebs hinsichtlich des Stadiums bei Diagnose, des Rezeptorstatus und (in den Strategien mit MSP-Teilnahme) des Detektionsmodus (s. Kapitel 5.1.2.5) beschrieben. Da es sich hierbei um deskriptive Analysen handelt, wurden die Analysen für Brustkrebsfälle stratifiziert nach Alter (ausgewählte Altersjahre) durchgeführt, um die Charakteristika zwischen den Gruppen ohne den Confounder Alter vergleichen zu können. Konkret wurden Brustkrebsfälle im Alter von 52 bis 53 Jahren und 63 bis 64 Jahren bei Diagnose für den Vergleich der Strategien „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, und Brustkrebsfälle im Alter von 63 bis 64 Jahren bei Diagnose für den Vergleich der Strategien „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ betrachtet. Dabei handelt es sich also um eine Stichprobe aller Brustkrebsfälle, die in der Nachbeobachtungszeit aufgetreten sind. Für letzteren Vergleich wurden nur Brustkrebsfälle im Alter von 63 bis 64 Jahren bei Diagnose herangezogen, da in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ frühestens im Alter von 54 Jahren zensiert wird (s. Kapitel 5.1.2.2) und die Brustkrebsfälle im Alter von 52 bis 53 Jahren daher mit den Brustkrebsfällen aus der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ identisch sind. Diese deskriptiven Analysen wurden mit den Datenbeständen des BIPS und des SOCIUM durchgeführt.

5.1.4.2 Statistische Analysen zur Brustkrebsmortalität

Tabelle 5-5 liefert einen Überblick über die statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“, die im Rahmen des kassenbasierten Ansatzes durchgeführt wurden. Das Interesse lag in den paarweisen Vergleichen der jeweiligen Strategie mit MSP-Teilnahme („mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“) mit dem Kontrollarm („keine MSP-Teilnahme“) hinsichtlich der kumulativen Inzidenzfunktionen für die Brustkrebsmortalität. Die Zeit seit Baseline wurde in allen statistischen Analysen als ganzzahlige Variable beginnend bei eins gehandhabt, wobei die Zeiteinheit ganze Kalenderquartale waren.

Tabelle 5-5: Übersicht der statistischen Analysen zur Evaluation des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität, die im Rahmen des Emulated Target Trial im kassenbasierten Ansatz durchgeführt wurden.

Studienkohorte	Kausaler Kontrast
Hauptanalysen	
50- bis 64-jährige Frauen	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt und durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (jeweils totaler Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt und durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (jeweils totaler Effekt)
Sensitivitätsanalysen	
50- bis 54-jährige Frauen	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (totaler Effekt)
50- bis 64-jährige Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen mit mind. einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt und durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (jeweils totaler Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen mit mind. einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt bzw. durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (jeweils totaler Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen ohne Code für eine familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (totaler Effekt)
50- bis 64-jährige Frauen *	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (direkter Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (direkter Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen, aber ohne das Ausschlusskriterium bzgl. Mammadysplasien *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (totaler Effekt)
50- bis 69-jährige Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen ohne menopausale Hormontherapie vor Baseline (s. Kapitel 5.2.1.3.5) *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ Durchschnittlicher Behandlungseffekt (totaler Effekt)

Direkter Effekt = Beinhaltet nur den direkten Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität, nicht aber den durch konkurrierende Ereignisse (Tod durch andere Ursachen) vermittelten Anteil des Effekts (s. Kapitel 5.1.4.2.2).

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Totaler Effekt = Beinhaltet sowohl den direkten Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität als auch den indirekten Effekt der durch konkurrierende Ereignisse (Tod durch andere Ursachen) vermittelt wird (s. Kapitel 5.1.4.2.2).

* Analyse nur vom BIPS durchgeführt.

5.1.4.2.1 Statistische Modellierung und Korrektur für Selbstselektion

Es wurden Propensity Score-basierte Gewichtungsverfahren (s. Kapitel 5.1.1.1) verwendet, um Selbstselektionseffekte auszugleichen. Je nach Art der Gewichtung können dabei unterschiedliche Effekte geschätzt werden (Li et al., 2018). Beim durchschnittlichen Behandlungseffekt (*Average Treatment Effect*, ATE) wird die Frage beantwortet, wie sich die Brustkrebsmortalität in Szenarien unterscheiden würde, in denen entweder die gesamte Population am MSP teilnimmt oder aber die gesamte Population nicht am MSP teilnimmt. Beim durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den Behandelten (*Average Treatment Effect on the Treated*, ATT) hingegen wird die Frage beantwortet, wie stark der Effekt der MSP-Teilnahme bei denjenigen ist, die tatsächlich am MSP teilnehmen. Mit anderen Worten, der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten schätzt, wie sich die Brustkrebsmortalität unter den MSP-Teilnehmerinnen ändern würde, wenn das MSP nicht mehr angeboten werden würde. In der Regel wurde in den durchgeführten Analysen der durchschnittliche Behandlungseffekt geschätzt; in einzelnen Analysen wurde darüber hinaus auch der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten ermittelt.

Für jede Analyse wurden zunächst unadjustierte kumulative Inzidenzfunktionen für das Zielereignis nichtparametrisch geschätzt. Dafür wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet, wenn der direkte Effekt (s. Kapitel 5.1.4.2.2) von Interesse war oder es keine konkurrierenden Ereignisse gab, wohingegen der Aalen-Johansen-Schätzer verwendet wurde, wenn der totale Effekt (s. Kapitel 5.1.4.2.2), der auch durch konkurrierende Ereignisse beeinflusst wird, von Interesse war.
Weiterhin wurden adjustierte kumulative Inzidenzfunktionen geschätzt, wobei das Vorgehen weitestgehend dem in Robins et al. (2000) beschriebenen Vorgehen entsprach, mit dem Unterschied, dass der totale Effekt, wie bei Young et al. (2020) definiert, geschätzt wurde. Dies war ein mehrschrittiges Verfahren, bei dem

(1) Propensity Scores für die Exposition zu Baseline ermittelt wurden,
(2) pro MSP-Teilnahme Strategie in einem separaten Modell zeitabhängige Propensity Scores für die Wahrscheinlichkeit einer künstlichen Zensierung ermittelt wurden (s. Kapitel 5.1.2.2),

(3) zeitabhängige Propensity Scores für die Wahrscheinlichkeit eines konkurrierenden Ereignisses (Tod durch andere Ursachen) ermittelt wurden (diese wurden für die Schätzung des direkten Effekts benötigt),
(4) diese Propensity Scores zu zeitabhängigen inversen Gewichten zusammengefasst wurden,
(5) ein gepooltes logistisches Modell für die Wahrscheinlichkeit eines Zielereignisses mit den zuvor ermittelten Gewichten angepasst wurde und
(6) schließlich die adjustierten kumulativen Inzidenzfunktionen aus dem angepassten logistischen Modell abgeleitet wurden.

Die statistischen Verfahren, wie auch das Bootstrapverfahren zum Schätzen der Konfidenzintervalle, sind in Anhang F im Detail erklärt.

5.1.4.2.2 Konkurrierende Ereignisse

Weiterhin wurde bei den Analysen das Auftreten von konkurrierenden Ereignissen berücksichtigt. Ein konkurrierendes Ereignis bezeichnet ein Ereignis, aufgrund dessen das Zielereignis (in diesem Fall Tod durch Brustkrebs) nicht mehr auftreten kann. Konkret waren bei den Analysen zur Brustkrebsmortalität andere Todesursachen konkurrierende Ereignisse. Es gibt unterschiedliche Ansätze, wie konkurrierende Ereignisse in einer statistischen Analyse berücksichtigt werden können (Young et al., 2020). In den hier präsentierten Hauptanalysen wurde der totale Effekt geschätzt. Dieser beinhaltet auch den Anteil des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität, der durch das konkurrierende Ereignis vermittelt wird. Dieser Ansatz wurde aus mehreren Gründen gewählt: Erstens ist davon auszugehen, dass es keinen relevanten kausalen Effekt einer MSP-Teilnahme auf andere Todesursachen außer Brustkrebs gibt. Zweitens macht dieser Ansatz nur minimale statistische Annahmen, wohingegen alternative Ansätze weitere, oft unrealistische Annahmen treffen. Als alternativer Ansatz steht z.B. der sogenannte kontrollierte direkte Effekt zur Verfügung. Hierbei werden konkurrierende Ereignisse als Zensierungsgrund behandelt und Propensity Score-Methoden (s. Kapitel 5.1.1.1) verwendet, um Selektionseffekte zu minimieren. Der kontrollierte direkte Effekt nimmt eine hypothetische Intervention an, durch die das konkurrierende Ereignis verhindert wird. Obwohl diese Annahme für terminale Ereignisse inhaltlich nicht anwendbar ist, ist die Ermittlung des kontrollierten direkten Effekts als Ergänzung zum totalen Effekt sinnvoll,

da hiermit der Einfluss der konkurrierenden Ereignisse abgeschätzt werden kann. Er wurde daher in den vorliegenden Analysen in einer Sensitivitätsanalyse ermittelt.

5.1.4.3 Weiterführende Analysen

Ergänzend zu den in Tabelle 5-5 dargestellten Analysen wurde eine Reihe von weiterführenden Analysen durchgeführt, die in erster Linie darauf abzielten, einen möglichen Einfluss von ungemessenem Confounding, d.h. eines nach Adjustierung noch vorhandenen Selbstselektionsbias, auf die Ergebnisse bzgl. der Brustkrebsmortalität zu untersuchen sowie einen Einblick in die Sterbefälle aufgrund anderer Ursachen zu erhalten. Außerdem wurden Analysen durchgeführt, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Versicherte der AOK betrifft, die im kassenbasierten Ansatz unterrepräsentiert sind.

5.1.4.3.1 Negative Control Outcome-Analysen mit Darmkrebs als Endpunkt

Analysen mit sogenannten Negative Control-Outcomes werden als Mittel zur Detektion eines möglichen Einflusses von ungemessenem (residuelles) Confounding eingesetzt (s. z.B. Lipsitch et al. 2010). Dabei wird der eigentliche Endpunkt durch einen Endpunkt ersetzt, der bzgl. der zu untersuchenden Intervention eine ähnliche Confounder-Struktur aufweist, aber auf den die zu untersuchende Intervention keinen kausalen Einfluss hat. Aufgrund ähnlicher Risikofaktoren wie bei Brustkrebs wurde die Darmkrebsinzidenz als gut geeigneter Negative Control-Outcome betrachtet, so dass ein Unterschied in der adjustierten kumulativen Darmkrebsinzidenz zwischen den MSP-Teilnahme Strategien („keine MSP-Teilnahme“ verglichen mit „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“) als Hinweis für residuelles Confounding interpretiert werden kann. In dieser Analyse wurde die Studienkohorte auf 50- bis 59-jährige Frauen zu Baseline beschränkt, da hierdurch die Unsicherheit hinsichtlich möglicherweise vor Baseline bereits erfolgter Früherkennungskoloskopien, die bzgl. der Adjustierung bei diesem Endpunkt relevant sind, minimiert werden konnte. Es wurde der totale Effekt betrachtet und der durchschnittliche Behandlungseffekt (ATE) ermittelt.

5.1.4.3.2 Bias-Analysen bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese und Rauchen

Was die familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs als teilweise ungemessenen Confounder betrifft, wurde bereits im veröffentlichten Studienprotokoll (Braitmaier et al., 2022) eine Bias-Analyse geplant, zumal zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt war, dass die Information hierfür in Krankenkassendaten nur für einen Teil der Frauen mit einer Brustkrebs-Familienanamnese vorliegt (s. Kapitel 5.1.2.4). Zu betonen ist, dass es hier um das familiäre Risiko geht. Für die sehr kleine Gruppe von Frauen mit einem bekannten hereditären Brustkrebsrisiko (d.h. Frauen, bei denen eine erbliche Veranlagung für Brustkrebs bekannt ist) gibt es gesonderte Programme zur Früherkennung, d.h. sie gehören nicht zur Zielgruppe des MSP. Da bekannt ist, dass Frauen mit Brustkrebs in der Familie insgesamt ein moderat erhöhtes Risiko haben, selbst an Brustkrebs zu erkranken, und diese Frauen gleichzeitig eine höhere Bereitschaft zeigen, am MSP teilzunehmen (Schueler et al., 2008), könnte der Effekt der MSP-Teilnahme durch residuelles Confounding bzgl. positiver Brustkrebs-Familienanamnese tendenziell unterschätzt werden.

Eine weitere mögliche Quelle für residuelles Confounding zeigte sich im Laufe der Analysen für den Faktor Rauchen. Auch dieser ist in Krankenkassendaten untererfasst und erhöht das Brustkrebsrisiko, wenn auch nur in geringem Umfang. Da Analysen zur Lungenkrebsinzidenz nahelegten, dass Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ tendenziell häufiger rauchen als Frauen in den Strategien mit MSP-Teilnahme, könnte der Effekt der MSP-Teilnahme durch residuelles Confounding bzgl. Rauchen tendenziell überschätzt werden.

Um den möglichen Einfluss des residuellen Confoundings durch eine positiver Brustkrebs-Familienanamnese bzw. Rauchen auf den geschätzten Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität quantitativ abzuschätzen, wurden sogenannte externe Bias-Analysen durchgeführt. Dabei wurde untersucht, ob und wie stark eine ungleiche Verteilung dieser Risikofaktoren zwischen den MSP-Teilnahme Strategien die Ergebnisse der Hauptanalyse verzerren könnte. Für die Analysen wurde die Bias-Formel aus der Publikation von Schneeweiss (2006) verwendet. Hierbei wird das relative Risiko aus der Hauptanalyse (Vergleich der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen) verwendet und mit Hilfe externer Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur für den Einfluss der un-

vollständig gemessenen Confounder (positive Brustkrebs-Familienanamnese bzw. Rauchen) adjustiert. Eine Übersicht aller verwendeten Literaturwerte sowie das Relative Risiko aus der Hauptanalyse zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ ist an späterer Stelle (s. Kapitel 5.2.1.3.2 und Kapitel 5.2.1.3.3) aufgeführt. Die Formel zur Berechnung des vollständig adjustierten relativen Risikos sowie weitere methodische Details der Bias-Formel sind in Anhang G dargestellt.

5.1.4.3.3 Analysen zum Endpunkt Tod durch andere Ursachen

Es ist plausibel, dass bei Frauen, die schwer erkranken (und dann teilweise versterben), die Teilnahme am MSP keine hohe Priorität hat (McWilliams et al., 2022). Zu Baseline können diese Frauen anhand der Krankenkassendaten nicht vollständig identifiziert und ausgeschlossen werden. Da Frauen, die während der Nachbeobachtungszeit früh an anderen Ursachen versterben, nicht mehr an Brustkrebs versterben können, trägt eine solche Ungleichverteilung in Bezug auf MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zu einer konservativen Effektschätzung bei, d.h. der Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität würde dadurch unterschätzt werden. Da jedoch eine höhere Mortalität aufgrund anderer Todesursachen („Tod durch andere Ursachen“) in einer der zu vergleichenden Gruppen immer auch die Frage aufwirft, ob dies teilweise auf ein residuelles Confounding hinweisen könnte, das bzgl. des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ relevant ist, wurden hierzu umfassende Analysen durchgeführt.

Zunächst wurden in Analogie zu den statistischen Analysen bzgl. des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ durchgeführt. Diese statistischen Analysen sind in Tabelle 5-6 aufgelistet. Dabei ist zu beachten, dass dies keine Negative Control Outcome-Analysen sind, da der Tod durch andere Ursachen aufgrund der unterschiedlichen Confounder-Struktur kein geeigneter „Negative Control Outcome“ ist. Beispielsweise hat der Faktor Rauchen einen erheblich größeren Einfluss auf das Risiko von Erkrankungen, die zu einem Tod durch andere Ursachen führen, als auf das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Tabelle 5-6: Überblick über die weiterführenden statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“.

Studienkohorte	Kausaler Kontrast
50- bis 64-jährigen Frauen *	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“
50- bis 69-jährigen Frauen *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“
50- bis 64-jährigen Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen mit mind. einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline *	„Mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“
50- bis 69-jährigen Frauen, weiter eingeschränkt auf Frauen mit mind. einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline *	„Mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“

MSP = Mammographie-Screening-Programm
* Analyse nur vom BIPS durchgeführt.

Außerdem wurden basierend auf dem Teildatenbestand des BIPS, in dem die amtlichen Todesursachen vorlagen (s. Kapitel 3.1.3), die häufigsten zehn in den jeweiligen MSP-Teilnahme Strategien aufgetretenen amtlichen Todesursachen außer Brustkrebs ermittelt. Dabei wurden inhaltlich zusammenhängende amtliche Todesursachen zum Teil zusammengefasst, beispielsweise zu den Kategorien „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ oder „unbekannte Todesursachen“. Auf diese Weise sollte u.a. beurteilt werden, ob sich die Todesursachen zwischen den MSP-Teilnahme Strategien grundsätzlich unterscheiden. Darüber hinaus wurden basierend auf den Datenbeständen des BIPS und des SOCIUM die während der Nachbeobachtungszeit aufgetretenen Darm- und Lungenkrebsfälle, d.h. die häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen außer Brustkrebs hinsichtlich der Stadienverteilung bei Diagnose charakterisiert. Es wurde vermutet, dass bei Frauen, die nicht am MSP teilnehmen und an anderen Krebsarten erkranken, die Stadienverteilung ungünstiger ist als bei Frauen, die am MSP teilnehmen. Dies würde einen Teil der unterschiedlichen Mortalität aufgrund anderer Ursachen erklären. Es wäre auf eine insgesamt unterschiedliche Art der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems zurückzuführen, was aber nicht mit residuellem Confounding bzgl. Brustkrebsmortalität gleichzusetzen ist, sondern getrennt davon als Ursache für die unterschiedliche Mortalität betrachtet werden muss.

5.1.4.3.4 Analysen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten

Wie bereits in Kapitel 3.1.2.3 erläutert, konnte der Datenbestand der AOK Niedersachsen am BIPS aufgrund der fehlenden Verschreibungsdaten nicht für die Endpunktanalysen verwendet werden. Folglich ist die Versichertenpopulation der AOKen (v.a. charakterisiert durch einen niedrigeren sozioökonomischen Status der Versicherten als in anderen Krankenkassen und damit einhergehenden Unterschieden in der Morbidität) im kassenbasierten Ansatz unterrepräsentiert, da nur Daten der AOK Bremen/Bremerhaven eingeflossen sind.

Damit stellt sich die Frage, ob die Ergebnisse des kassenbasierten Ansatzes auf AOK-Versicherte übertragbar sind bzw. ob sich die Ergebnisse des kassenbasierten Ansatzes grundlegend ändern würden, wenn AOK-Versicherte nicht unterrepräsentiert wären. Grundsätzlich gibt es keine Hypothese oder bisherige Hinweise, dass das MSP bei Frauen mit niedrigerem sozioökonomischen Status eine andere Wirkung zeigen könnte als bei Frauen mit einem hohen sozioökonomischen Status. Um dennoch zu untersuchen, ob es Hinweise dafür geben könnte, dass das MSP bei AOK-Versicherten eine andere Wirkung zeigt als bei den Versicherten der Krankenkassen, deren Datenbestände in den kassenbasierten Ansatz eingeflossen sind, wurden vergleichende Analysen durchgeführt.

Dazu wurden Brustkrebsfälle (stratifiziert nach MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) einer AOK-Population (s. nachfolgender Abschnitt) und Brustkrebsfälle aus der Population der Nicht-AOK-Versicherten des kassenbasierten Ansatzes charakterisiert und miteinander verglichen. Die Charakterisierung umfasste a) die Tumorstadienverteilung, b) den Bildungsstand, c) Variablen für Morbidität (u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdrucktherapie, COPD) sowie Verhaltensfaktoren (u.a. Tabakabhängigkeit und Übergewicht/Adipositas; s. Kapitel 5.1.2.4 für Definitionen) und d) den Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung (wie in Kapitel 5.1.2.5 definiert). Der Rezeptorstatus ist relevant, weil er, neben dem Stadium bei Diagnose, einen Einfluss auf die Prognose einer Brustkrebserkrankung hat. Hinsichtlich Morbidität ist von Interesse, ob die Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs bei AOK-Versicherten anders sind als bei den Versicherten anderer Krankenkassen.

Die Fallzahl in den Datenbeständen der AOK Bremen/Bremerhaven hätte für den Vergleich nicht ausgereicht. Deshalb wurden speziell für diese deskriptiven Analysen zusätzlich Datenbestände der AOK NordWest (s. Kapitel 3.1.2.3) verwendet. Die AOK NordWest

umfasst 2,2 Millionen weibliche Versicherte. Konkret wurden für die Analysen Brustkrebsfälle, die zwischen 2009 und 2018 diagnostiziert wurden, untersucht. Aufgrund von Problemen mit den durchgehenden Versicherungszeiten und Unklarheiten bei Sterbefällen, die in der verbleibenden Vorhabenlaufzeit nicht gelöst werden konnten, konnten diese Daten zum Zeitpunkt der Datenanalyse nur gezielt für diese deskriptiven Analysen herangezogen werden.

Die Analysen wurden in ausgewählten Altersjahren durchgeführt, um Einflüsse einer unterschiedlichen Altersstruktur zu vermeiden (52 bis 53 Jahre und 62 bis 63 Jahre bei Diagnose). Zudem wurden die Auswertungen nach MSP-Teilnahme (im Quartal der Diagnose oder den zwei Jahren davor) stratifiziert, d.h. MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen.

5.2 Ergebnisse

Dieses Kapitel zeigt die Ergebnisse der deskriptiven, statistischen sowie weiterführenden Analysen im Rahmen des kassenbasierten Ansatzes basierend auf den ZEBra-Krankenkassen-Datenbeständen des BIPS (s. Kapitel 5.2.1) und des SOCIUM (s. Kapitel 5.2.2).

5.2.1 Auswertungen im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS

Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven, statistischen sowie weiterführenden Analysen basierend auf dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand beschrieben.

5.2.1.1 Deskriptive Analysen

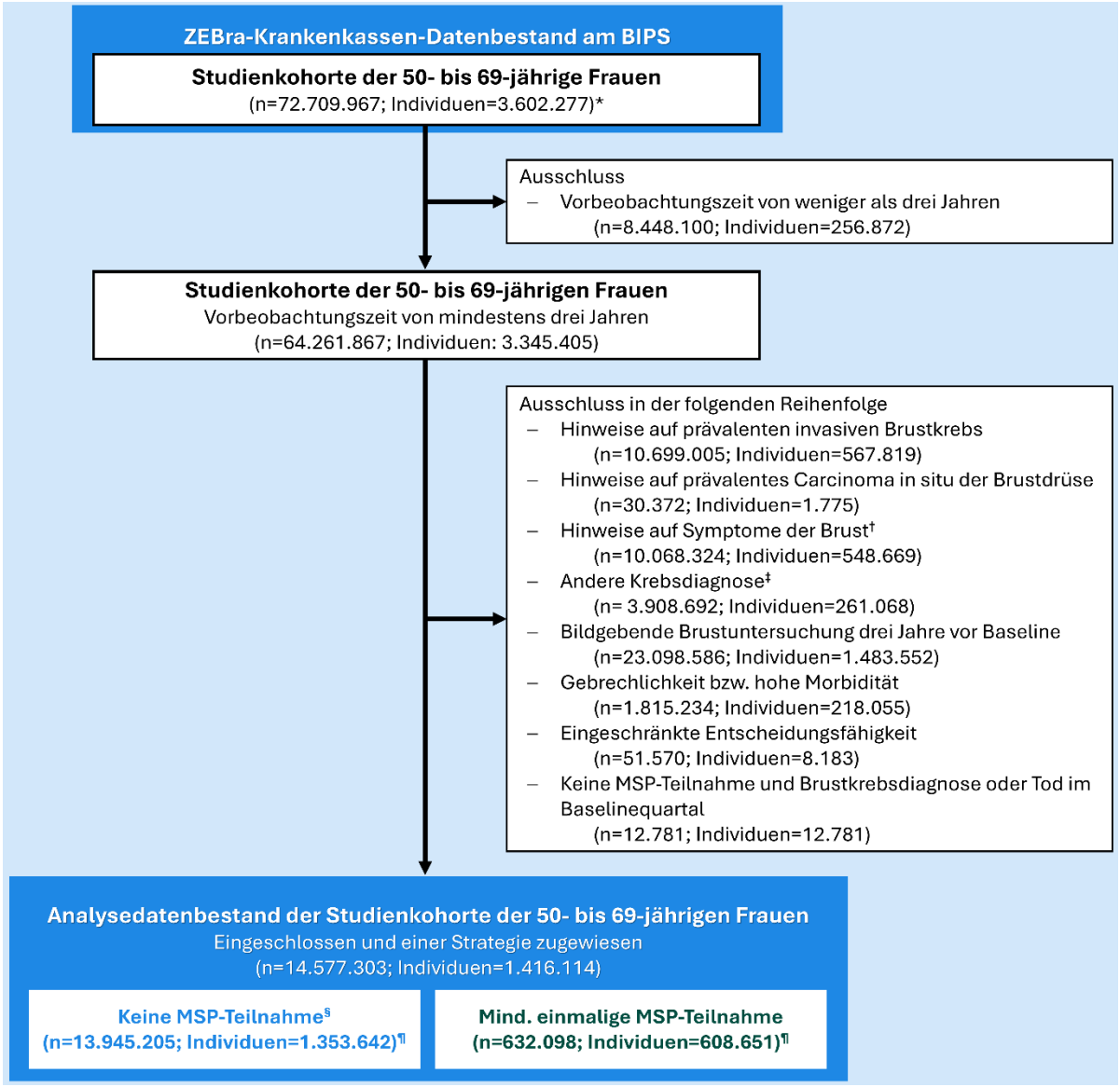
Die deskriptiven Analysen im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand wurden in den Studienkohorten der (zu Baseline) 50- bis 69-jährigen (s. Kapitel 5.2.1.1.1.1) und 50- bis 64-jährigen (s. Kapitel 5.2.1.1.2) Frauen durchgeführt. Sie umfassten jeweils die Beschreibung der Selektion der Studienkohorte, der Kovariablen zu Baseline, und der Diagnosecharakteristika inzidenter Brustkrebsfälle.

5.2.1.1.1 Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven Analysen für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen beschrieben.

5.2.1.1.1.1 Selektion der Studienkohorte

Abbildung 5-1 zeigt die Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) sowie die Zuweisung zu den MSP-Teilnahme Strategien (s. Kapitel 5.1.2.2) für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“.



BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH

* Die *Fallzahl (n)* gibt die Summe aller Frauen an, die potenziell einschlussberechtigt bzw. (teilweise mehrfach) in die Analysen eingeschlossen wurden (Kapitel 5.1.1). *Individuen* gibt die Anzahl der Frauen ohne Berücksichtigung des mehrfachen Einschlusses an.

† Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne das Ausschlusskriterium „Mammadysplasie“ durchgeführt.

‡ Um den Umfang der initialen Datensätze zu reduzieren wurde dieses Ausschlusskriterium abweichend von der Darstellung im Kapitel 5.1.2.1 bereits an dieser Stelle in der Hierarchie angewandt.

§ Welche Frauen im weiteren Verlauf die Kriterien der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ erfüllen, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (Kapitel 5.1.2.2).

¶ Die Anzahl der Individuen in den zugewiesenen Strategien ergibt die Summe nicht die Anzahl der Individuen, die in dem Analysedatenbestand der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen genannt ist, da eine Frau sowohl in Trials ohne als auch mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal eingeschlossen werden konnte (Kapitel 5.1.2.2).

Abbildung 5-1: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“.

Wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben, gibt die Fallzahl (n) die Anzahl der Frauen an, die insgesamt in die Target Trials eingeschlossen wurden, wobei ein Individuum in dieser Fallzahl aufgrund der sequentiellen Trials auch mehrfach enthalten sein kann. Der Begriff „Individuen“ bezeichnet hingegen die Anzahl der Frauen ohne Berücksichtigung des mehrfachen Einschlusses. Ein Individuum kann also als mehrere Frauen in den Emulated Target Trials eingehen.

Anhand des Alterskriteriums wurden initial 72.709.967 Frauen (Individuen=3.602.277) aufgegriffen, die zu Baseline zwischen 50 und 69 Jahre alt waren. Davon erfüllten 64.261.867 Frauen (Individuen=3.345.405) das Kriterium einer Vorbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren. Die hierarchische Anwendung der weiteren Ausschlusskriterien in dieser Population führte zu folgenden Ausschlüssen: Ausschluss von a) 10.699.005 Frauen (Individuen=567.819) mit Hinweisen auf prävalenten invasiven Brustkrebs, b) 30.372 Frauen (Individuen=1.775) mit Hinweisen auf ein prävalentes Carcinoma in situ der Brustdrüse, c) 10.068.324 Frauen (Individuen=548.669) mit Hinweisen auf Symptome in der Brust, d) 3.908.692 Frauen (Individuen=261.068) mit einer Diagnose für eine andere Krebserkrankung, e) 23.098.586 Frauen (Individuen=1.483.552) mit einer bildgebenden Brustuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline, f) 1.815.234 Frauen (Individuen= 218.055) mit Hinweisen auf Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität, und g) 51.570 Frauen (Individuen=8.183) mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit. Darüber hinaus wurden 12.781 Frauen (Individuen=12.781), die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber in diesem Quartal an Brustkrebs erkrankt oder verstorben sind, ausgeschlossen (s. Kapitel 5.1.2.1).

Somit wurden 14.577.303 Frauen (Individuen=1.416.114) in die Studie eingeschlossen und basierend auf der im Baselinequartal beobachteten MSP-Teilnahme einer Strategie zugewiesen. Insgesamt waren 13.945.205 Frauen (Individuen=1.353.642) in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ und 632.098 Frauen (Individuen=608.651) in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. Welche Subgruppe der Frauen ohne MSP-Teilnahme im Baselinequartal im weiteren Verlauf die Kriterien für die Strategie „keine MSP-Teilnahme“ erfüllt, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (s. Kapitel 5.1.2.2). Noch detailliertere Angaben zu der Anzahl Frauen, die über die einzelnen Kriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) ausgeschlossen wurden, beispielsweise der Kategorie „bildgebende Brustuntersuchungen“, finden sich für beide Studienkohorten im Anhang H.

Über alle emulierten Trials hinweg betrug die mediane Nachbeobachtungszeit bei Frauen ohne MSP-Teilnahme zu Baseline 4,0 Jahre (25 % Quantil: 2,2 Jahre; 75 % Quantil: 6,5 Jahre) und bei Frauen mit MSP-Teilnahme 6,5 Jahre (25 % Quantil: 4,1 Jahre; 75 % Quantil: 9,0 Jahre).

5.2.1.1.1.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung

Tabelle 5-7 zeigt die Verteilung der Kovariablen zu Baseline für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ für die gesamte Studienkohorte (d.h. Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren zu Baseline) sowie die SMD vor Gewichtung (roh) und nach Gewichtung (gewichtet). Eine Kovariable gilt bei einer SMD von ≥ 0,1 oder ≤ -0,1 als unbalanciert zwischen den MSP-Teilnahme Strategien. Hierbei bedeutet eine negative SMD, dass eine kontinuierliche Variable bei MSP-Teilnehmerinnen („mind. einmalige MSP-Teilnahme“) einen niedrigeren Mittelwert hat, bzw. dass eine binäre Variable bei MSP-Teilnehmerinnen seltener auftrat. Vor Gewichtung zeigten sich u.a. Unterschiede im Alter. Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ waren zu Baseline im Mittel zwei Jahre älter als Frauen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (rohe SMD: -0,34) und hatten im Mittel ein Jahr mehr Vorbeobachtungszeit (rohe SMD: -0,28). Außerdem zeigten sich vor Gewichtung Unterschiede im Bildungsstand für die Kategorie „unbekannter Bildungsstand“, mit einem höheren Anteil in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (rohe SMD: -0,14). Die größten Unterschiede zwischen den MSP-Teilnahme Strategien vor Gewichtung zeigten sich in einer höheren Inanspruchnahme aller sonstigen präventiven Leistungen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (rohe SMD: 0,17 bis 0,69) für die Inanspruchnahme der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, der Hautkrebsfrüherkennung, des Stuhlbluttests, des allgemeinen Gesundheits-Checkups und der Grippeschutzimpfung. Dabei war der Unterschied für die Inanspruchnahme der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung mit einer rohen SMD von 0,69 am größten.

Tabelle 5-7: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 69–jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung.

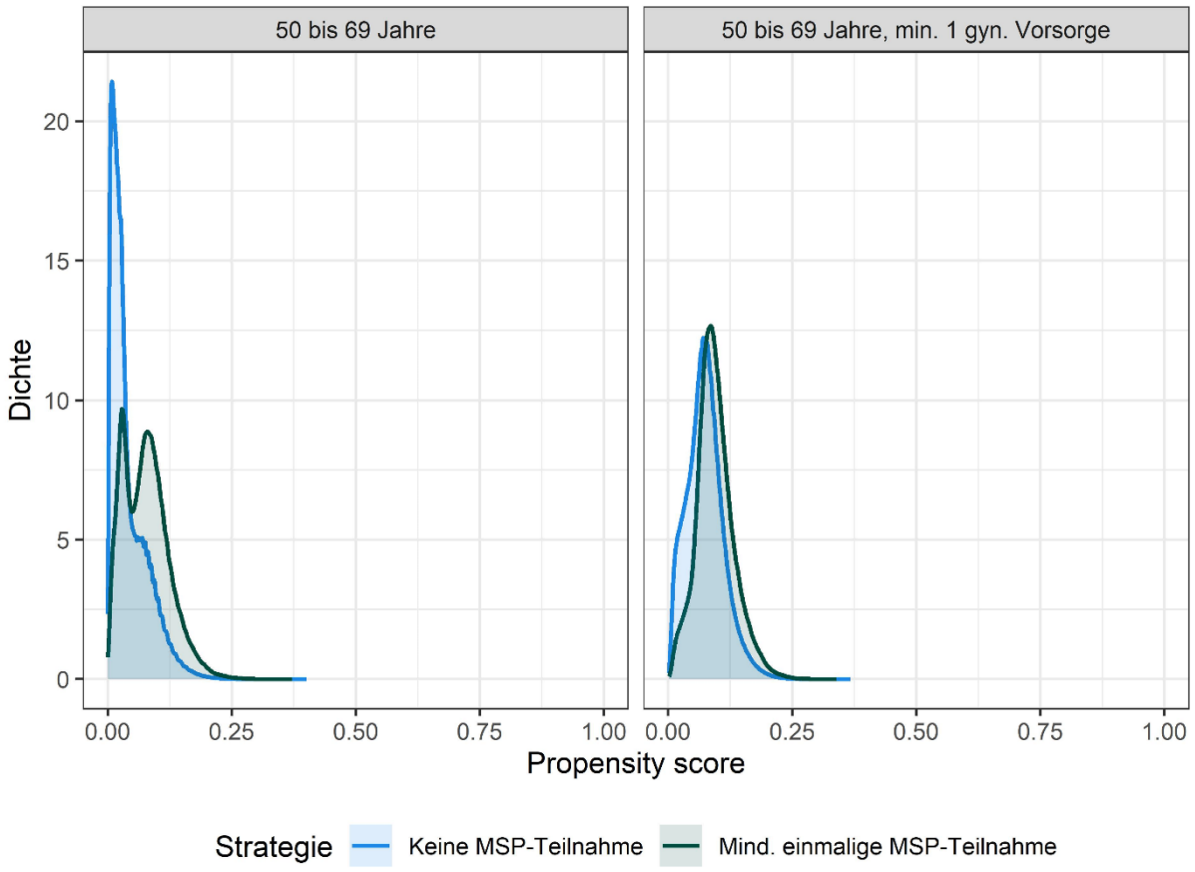
	MSP-Teilnahme Strategien					
	Keine Teilnahme		Mind. einmalige Teilnahme		SMD	
Kovariablen	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Roh**	**Gewichtet**
Alter zu Baseline *[Mittelwert in Jahren]*	58	35	56	34	-0,34	0,10
Verfügbare Vorbeobachtungszeit* *[Mittelwert in Jahren]*	8	7	7	6	-0,28	0,00
Bildungsstand *[Anteil]*						
Unbekannt	0,33	0,22	0,27	0,20	-0,14	0,04
Hauptschulabschluss oder mittlere Reife	0,39	0,24	0,43	0,25	0,08	-0,02
(Fachgebundene) Hochschulreife	0,27	0,20	0,30	0,21	0,06	-0,03
Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen *[Anteil]*						
Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	0,39	0,24	0,72	0,20	0,69	0,00
Hautkrebsfrüherkennung	0,24	0,18	0,31	0,22	0,17	0,04
Allgemeiner Gesundheits-Checkup	0,46	0,25	0,59	0,24	0,26	0,06
Früherkennungskoloskopie	0,02	0,02	0,03	0,03	0,10	0,02
Untersuchung auf Blut im Stuhl	0,18	0,15	0,32	0,22	0,31	0,00
Grippeschutzimpfung	0,15	0,13	0,24	0,18	0,23	0,03
Menopausale Hormontherapie *[Anteil]*	0,07	0,07	0,13	0,11	0,19	0,01
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität *[Anteil]*						
Akuter hämorrhagischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00
Akuter ischämischer Schlaganfall	0,01	0,01	0,00	0,00	-0,02	0,01
Akuter Myokardinfarkt	0,00	0,01	0,00	0,00	-0,02	0,01
Koronare Herzkrankheit	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03
Herzinsuffizienz	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,02
Therapie mit Antikoagulantien	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	0,02
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	0,02	0,02	0,02	0,02	-0,02	0,03
Bluthochdrucktherapie	0,28	0,20	0,29	0,21	0,03	0,05
Therapie mit Cholesterinsenkern	0,05	0,05	0,06	0,05	0,01	0,04
Medikamentös therapierter Diabetes	0,04	0,04	0,04	0,04	-0,03	0,03
Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
(Bronchiales) Asthma	0,08	0,08	0,09	0,09	0,05	0,02
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0,05	0,05	0,05	0,05	-0,01	0,03

Kovariablen	MSP-Teilnahme Strategien: Keine Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Keine Teilnahme – Varianz	Mind. einmalige Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Mind. einmalige Teilnahme – Varianz	SMD – Roh	SMD – Gewichtet
Lebererkrankungen inkl. chronischer Virushepatitiden	0,07	0,07	0,07	0,07	0,01	0,03
Schwere Lebererkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Terminale Nierenerkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Anämie	0,04	0,03	0,05	0,04	0,05	0,01
Medikamentös therapierte Depression	0,03	0,03	0,04	0,04	0,02	0,02
Therapie mit Antipsychotika	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,03	0,00
Psychische Erkrankung	0,03	0,03	0,02	0,02	-0,02	0,01
Therapie mit Immunsuppressiva	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02
Therapie mit Opioiden	0,04	0,04	0,05	0,04	0,03	0,02
Medikamentöse Therapie für Osteoporose	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
Fraktur	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,01
Hemiplegie	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	0,01
Hepatitis B oder Hepatitis C*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HIV-Therapie*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01
Krankheitsunspezifische Variablen für Morbidität *[Mittelwert]*						
Anzahl Arzneimittel	2,00	4,00	2,00	4,00	0,16	0,08
Tage mit teil- oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt	0,00	4,00	1,00	5,00	0,05	0,03
Sonstige Indikatoren für Inanspruchnahme des Gesundheitssystems *[Anteil]*						
Medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion	0,10	0,09	0,13	0,11	0,10	0,03
ICD-10-Code für Glaukomdiagnose	0,09	0,09	0,11	0,10	0,06	0,02
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren *[Anteil]*						
Tabakabhängigkeit	0,11	0,10	0,10	0,09	-0,04	0,03
Alkoholabhängigkeit	0,03	0,03	0,02	0,02	-0,08	0,01
Drogenmissbrauch	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,04	0,01
Übergewicht/Adipositas	0,19	0,16	0,22	0,17	0,07	0,04
Falsch-positiver Befund bei bildgebender Brustuntersuchung (vor Baseline) *[Anteil]*	0,00	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02
ICD-10-Code für Brustkrebs in der Familienanamnese *[Anteil]*	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
* Nicht im Gewichtungsmodell (s. Kapitel 5.1.4.2.1) berücksichtigt.

Darüber hinaus war zu Baseline vor Gewichtung die Inanspruchnahme der folgenden Kovariablen unbalanciert: menopausale Hormontherapie (höhere Inanspruchnahme in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,19), Anzahl Arzneimittel (höhere Anzahl an Arzneimitteln in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,16), Therapie einer Schilddrüsenunterfunktion (höhere Inanspruchnahme in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,1).
Alle anderen Kovariablen (d.h. Komorbiditäten, Verhaltens- bzw. Lebensstilfaktoren, falsch-positiver Befund bei der bildgebenden Untersuchung der Brust vor Baseline sowie Vorliegen eines ICD-10-Codes für Brustkrebs in der Familienanamnese) waren bereits vor der Gewichtung balanciert. Insgesamt waren nach der Gewichtung alle Kovariablen zu Baseline inkl. des Alters (gewichtete SMD: 0,095, in der Tabelle 5-7 gerundet als 0,1 dargestellt) zwischen den MSP-Teilnahme Strategien balanciert (d.h. gewichtete SMD im Intervall [-0,1; 0,1]). Eine grafische Darstellung der Balance der Kovariablen (auch für die eingeschränkte Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung) befindet sich in Anhang I.

Zusätzlich zur Balance der Kovariablen zu Baseline nach Anwendung von Adjustierungsgewichten wurde auch die Verteilung der geschätzten Propensity Scores zwischen den MSP-Teilnahme Strategien verglichen. Dieser Vergleich ist in Abbildung 5-2 für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen sowohl für die gesamte Studienpopulation (links) als auch für die eingeschränkte Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (rechts) dargestellt. Die Verteilungen der Propensity Scores unterschieden sich zwar zwischen den beiden MSP-Teilnahme Strategien, aber die Propensity Scores beider Strategien erstreckten sich über den gleichen Wertebereich, womit sich keine Hinweise auf eine Verletzung der statistischen Annahmen ergaben. Nach Einschränkung auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung zeigte sich eine unimodale Verteilung und die Überlappung der Propensity Score-Verteilungen war noch ausgeprägter, d.h. das Ziel einer weiteren Angleichung der MSP-Teilnahme Strategien bzgl. der Kovariablenbalance wurde durch diese Restriktion erreicht.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-2: Propensity Score-Verteilung für die MSP-Teilnahme Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline.

5.2.1.1.1.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle

Tabelle 5-8 zeigt die Verteilung des Stadiums, des Rezeptorstatus und des Detektionsmodus bei inzidenten Brustkrebsfällen, d.h. Brustkrebserkrankungen, die während der Nachbeobachtungszeit in der Studienkohorte aufgetreten sind und durch den beschriebenen Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.2) als sicher inzident klassifiziert wurden. Die Charakteristika sind für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ für ausgewählte Altersgruppen (52 bis 53 Jahre und 63 bis 64 Jahre bei Diagnose) dargestellt.

In beiden Altersgruppen hatten Frauen mit inzidentem Brustkrebs in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ etwa doppelt so häufig Fernmetastasen bei Diagnose wie Frauen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (10,2 bis 11,4 % vs. 4,6 bis 5,6 %). Ein positiver Hormonrezeptorstatus war häufiger in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teil-

nahme“ als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (82,3 bis 85,0 % vs. 76,2 bis 78,1 %). In der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ wurden bei den 52- bis 53-jährigen Frauen 65,9 % der Brustkrebsfälle im Screening entdeckt. Bei den 62- bis 63-jährigen Frauen betrug dieser Anteil 74,3 %.

Tabelle 5-8: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den MSP-Teilnahme Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (50- bis 69-jährige Frauen).

	MSP-Teilnahme Strategien			
	Keine Teilnahme		Mind. einmalige Teilnahme	
Charakteristika	**52 bis 53 Jahre**	**62 bis 63 Jahre**	**52 bis 53 Jahre**	**62 bis 63 Jahre**
Anzahl Brustkrebsfälle	7.288	9.877	1.336	921
Stadium				
Kein Lymphknotenbefall keine Fernmetastasen	5.067 (69,5 %)	6.722 (68,1 %)	1.053 (78,8 %)	734 (79,7 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	1.476 (20,3 %)	2.033 (20,6 %)	222 (16,6 %)	135 (14,7 %)
Fernmetastasen	745 (10,2 %)	1.122 (11,4 %)	61 (4,6 %)	52 (5,6 %)
Rezeptorstatus				
HR positiv, HER2 negativ	4.604 (63,2 %)	6.297 (63,8 %)	954 (71,4 %)	694 (75,4 %)
HR positiv, HER2 positiv	951 (13,0 %)	1.413 (14,3 %)	146 (10,9 %)	88 (9,6 %)
HR negativ, HER2 positiv	551 (7,6 %)	569 (5,8 %)	61 (4,6 %)	34 (3,7 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	1.182 (16,2 %)	1.598 (16,2 %)	175 (13,1 %)	105 (11,4 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus*	5.555 (76,2 %)	7.710 (78,1 %)	1.100 (82,3 %)	782 (85,0 %)
Detektionsmodus				
Im Screening entdeckt	N/A	N/A	880 (65,9 %)	684 (74,3 %)
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	N/A	N/A	358 (26,8 %)	135 (14,7 %)
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	N/A	N/A	98 (7,3 %)	102 (11,1 %)

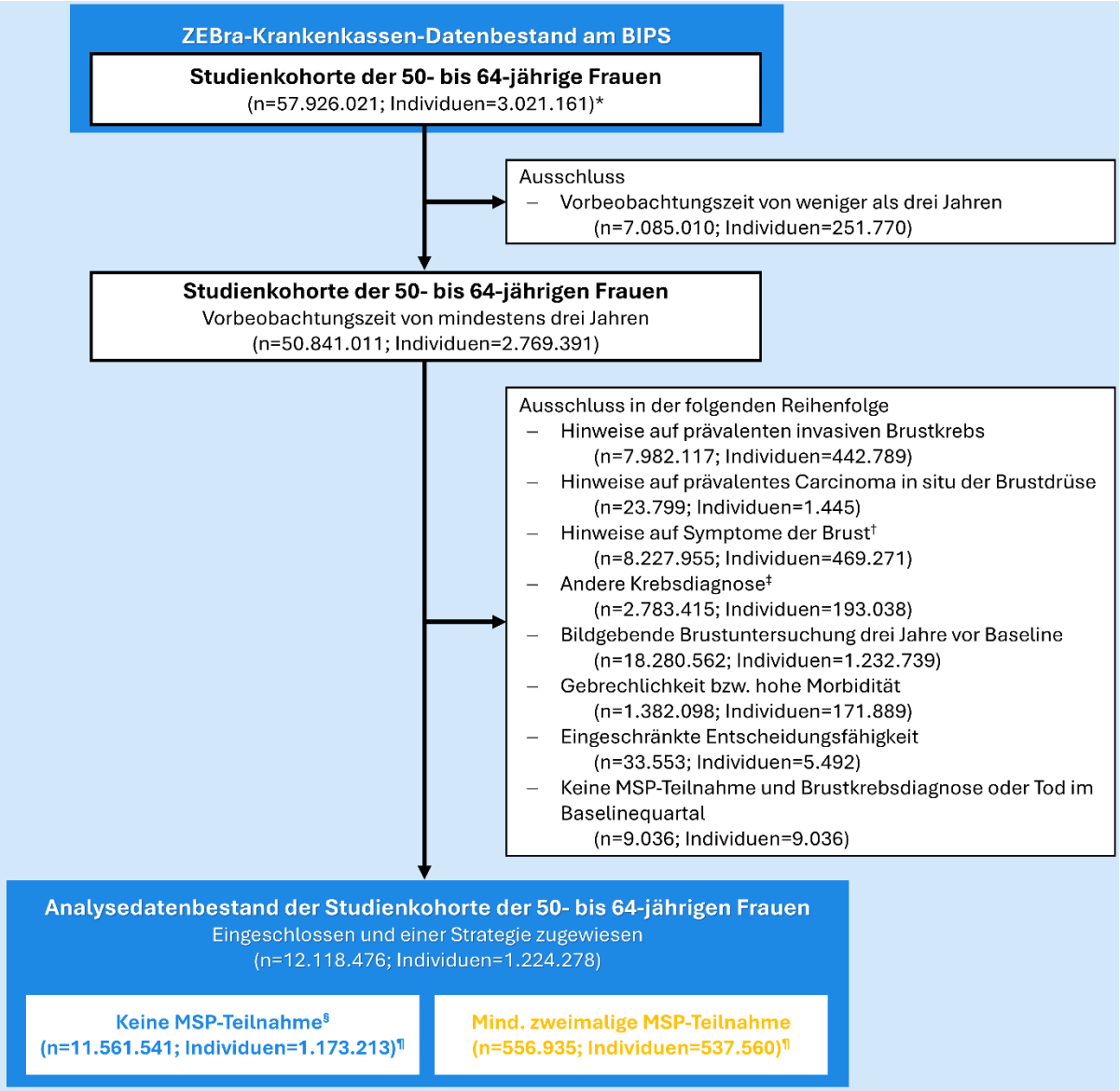
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

5.2.1.1.2 Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven Analysen für die Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen beschrieben. Die Studienkohorte diente zum Vergleich der Strategien „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, d.h. die Ergebnisse beziehen sich auf diesen Vergleich.

5.2.1.1.2.1 Selektion der Studienkohorte

Abbildung 5-3 zeigt die Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) sowie die Zuweisung zu den MSP-Teilnahme Strategien (s. Kapitel 5.1.2.2).



BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
* Die *Fallzahl (n)* gibt die Summe aller Frauen an, die potenziell einschlussberechtigt bzw. (teilweise mehrfach) in die Analysen eingeschlossen wurden (Kapitel 5.1.1). *Individuen* gibt die Anzahl der Frauen ohne Berücksichtigung des mehrfachen Einschlusses an.
† Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne das Ausschlusskriterium „Mammadysplasie“ durchgeführt.
‡ Um den Umfang der initialen Datensätze zu reduzieren wurde dieses Ausschlusskriterium abweichend von der Darstellung im Kapitel 5.1.2.1 bereits an dieser Stelle in der Hierarchie angewandt.
§ Welche Frauen im weiteren Verlauf die Kriterien der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ erfüllen, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (Kapitel 5.1.2.2).
¶ Die Anzahl der Individuen in den zugewiesenen Strategien ergibt die Summe nicht die Anzahl der Individuen, die in dem Analysedatenbestand der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen genannt ist, da eine Frau sowohl in Trials ohne als auch mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal eingeschlossen werden konnte (Kapitel 5.1.2.2).

Abbildung 5-3: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“.

Die Anmerkungen zur Anzahl der Frauen bzw. zur Anzahl der Individuen gelten analog wie bereits zu Abbildung 5-1 erwähnt und in Kapitel 5.1.1 erläutert.

Anhand des Alterskriteriums wurden initial 57.926.021 Frauen (Individuen=3.021.161) aufgegriffen, die zu Baseline zwischen 50 und 64 Jahre alt waren. Davon erfüllten 50.841.011 Frauen (Individuen=2.769.391) das Kriterium einer Vorbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren. Die hierarchische Anwendung der weiteren Ausschlusskriterien in dieser Population führte zu folgenden Ausschlüssen: a) Ausschluss von 7.982.117 Frauen (Individuen=442.789) mit Hinweisen auf prävalenten invasiven Brustkrebs, b) 23.799 Frauen (Individuen=1.445) mit Hinweisen auf ein prävalentes Carcinoma in situ der Brustdrüse, c) 8.227.955 Frauen (Individuen=469.271) mit Hinweisen auf Symptome in der Brust, d) 2.783.415 Frauen (Individuen=193.038) mit einer Diagnose für eine andere Krebserkrankung, e) 18.280.562 Frauen (Individuen=1.232.739) mit einer bildgebenden Brustuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline, f) 1.382.098 Frauen (Individuen= 171.889) mit Hinweisen auf Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität, und g) 33.553 Frauen (Individuen=5.492) mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit. Darüber hinaus wurden 9.036 Frauen, die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber in diesem Quartal an Brustkrebs erkrankt oder verstorben sind, ausgeschlossen (s. Kapitel 5.1.2.1).

Somit wurden 12.118.476 Frauen (Individuen=1.224.278) in die Studie eingeschlossen und basierend auf der im Baselinequartal beobachteten MSP-Teilnahme einer Strategie zugewiesen. Insgesamt waren 11.561.541 Frauen (Individuen=1.173.213) in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“, und 556.935 Frauen (Individuen=537.560) nahmen im Baselinequartal am MSP teil. Welche Subgruppe der Frauen ohne bzw. mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal im weiteren Verlauf die Kriterien für die Strategie „keine MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ erfüllt, entschied sich erst durch das Teilnahmeverhalten nach Baseline (s. Kapitel 5.1.2.2).

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ 3,8 Jahre (25 % Quantil: 2,2 Jahre; 75 % Quantil: 6,3 Jahre) und in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ 6,0 Jahre (25 % Quantil: 4,0 Jahre; 75 % Quantil: 8,5 Jahre).

5.2.1.1.2.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung

Tabelle 5-9 zeigt die Verteilung der Kovariablen zu Baseline für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ für die Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie die SMD vor Gewichtung (roh) und nach Gewichtung (gewichtet). Auch in dieser Studienkohorte zeigten sich vor Gewichtung in nahezu gleichem Ausmaß die Unterschiede zwischen den beiden MSP-Teilnahme Strategien, die bereits für die Studienkohorte der Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren beschrieben wurden, beispielsweise in Bezug auf das Alter zu Baseline, den Bildungsstand, die Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen und der menopausalen Hormontherapie. Alle anderen Kovariablen (d.h. Komorbiditäten, Verhaltens- bzw. Lebensstilfaktoren, falsch-positiver Befund bei der bildgebenden Untersuchung der Brust vor Baseline sowie Vorliegen eines Codes für Brustkrebs in der Familienanamnese) waren auch in dieser Studienkohorte bereits vor der Gewichtung balanciert. Insgesamt waren auch in dieser Studienkohorte nach der Gewichtung alle Kovariablen zu Baseline zwischen den MSP-Teilnahme Strategien balanciert (d.h. gewichtete SMD im Intervall [-0,1; 0,1]). Das Alter zu Baseline hatte eine gewichtete SMD von 0,102 (in der Tabelle 5-9 gerundet als 0,10 dargestellt) und war daher in minimalem Ausmaß unbalanciert.

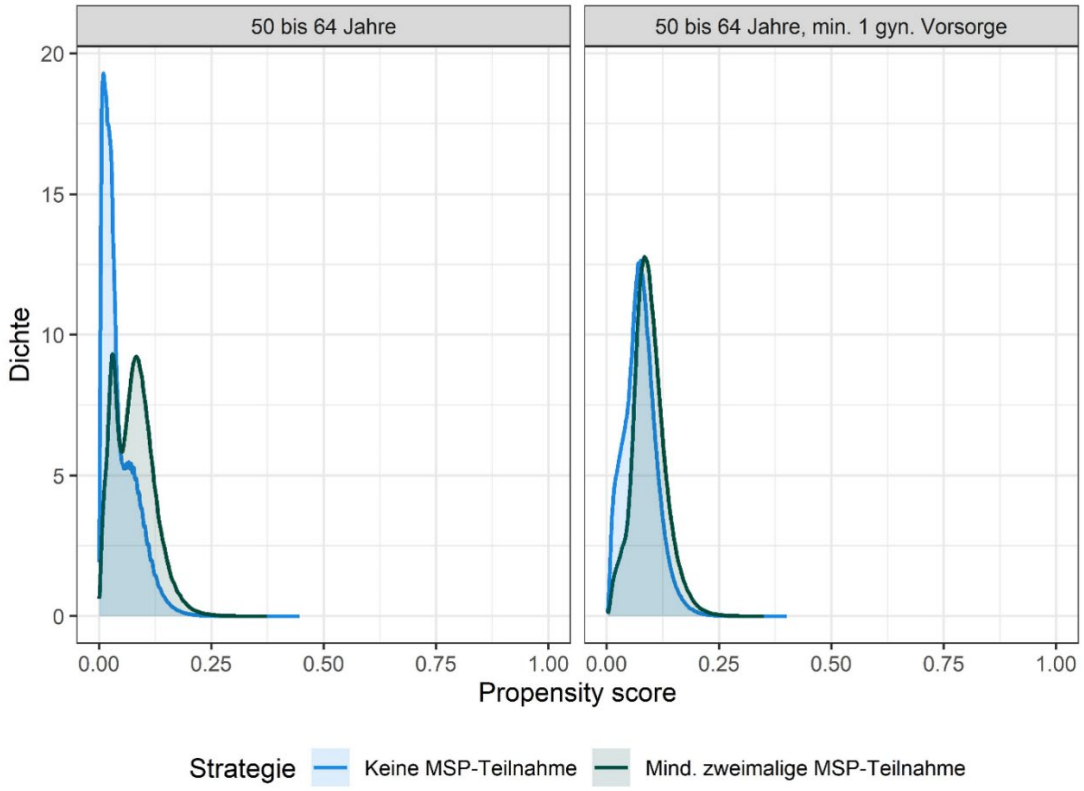
Tabelle 5-9: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung.

	MSP-Teilnahme Strategien				SMD	
	Keine Teilnahme		Mind. zweimal Teilnahme			
Kovariablen	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Roh**	**Gewichtet**
Alter zu Baseline *[Mittelwert in Jahren]*	56	20	54	18	-0,37	0,10
Verfügbare Vorbeobachtungszeit* *[Mittelwert in Jahren]*	8	7	7	6	-0,24	0,00
Bildungsstand *[Anteil]*						
Unbekannt	0,25	0,19	0,19	0,16	-0,13	0,02
Hauptschulabschluss oder mittlere Reife	0,44	0,25	0,47	0,25	0,07	0,00
(Fachgebundene) Hochschulreife	0,32	0,22	0,34	0,22	0,04	-0,02
Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen *[Anteil]*						
Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	0,42	0,24	0,73	0,20	0,66	0,00
Hautkrebsfrüherkennung	0,24	0,18	0,32	0,22	0,18	0,03
Allgemeiner Gesundheits-Checkup	0,46	0,25	0,58	0,24	0,26	0,05
Früherkennungskoloskopie	0,01	0,01	0,03	0,03	0,08	0,02
Untersuchung auf Blut im Stuhl	0,19	0,15	0,31	0,22	0,29	-0,01
Grippeschutzimpfung	0,13	0,11	0,21	0,17	0,22	0,03
Menopausale Hormontherapie *[Anteil]*	0,07	0,07	0,13	0,11	0,18	0,01
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität *[Anteil]*						
Akuter hämorrhagischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00
Akuter ischämischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Akuter Myokardinfarkt	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Koronare Herzkrankheit	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00	0,03
Herzinsuffizienz	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,02
Therapie mit Antikoagulantien	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	0,02
Bluthochdrucktherapie	0,24	0,18	0,26	0,19	0,03	0,05
Therapie mit Cholesterinsenkern	0,04	0,04	0,04	0,04	0,01	0,04
Medikamentös therapierter Diabetes	0,04	0,03	0,03	0,03	-0,02	0,02
Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
(Bronchiales) Asthma	0,08	0,08	0,10	0,09	0,04	0,02
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0,05	0,05	0,05	0,04	0,00	0,03

Kovariablen	MSP-Teilnahme Strategien				SMD	
	Keine Teilnahme		Mind. zweimal Teilnahme			
	Mittelwert/ Anteil	Varianz	Mittelwert/ Anteil	Varianz	Roh	Gewichtet
Lebererkrankungen inkl. chronischer Virushepatitiden	0,06	0,06	0,07	0,06	0,01	0,03
Schwere Lebererkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Terminale Nierenerkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Anämie	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,01
Medikamentös therapierte Depression	0,03	0,03	0,04	0,04	0,02	0,03
Therapie mit Antipsychotika	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,03	0,00
Psychische Erkrankung	0,03	0,03	0,03	0,02	-0,02	0,01
Therapie mit Immunsuppressiva	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01	0,01
Therapie mit Opioiden	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,02
Medikamentöse Therapie für Osteoporose	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
Fraktur	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,01
Hemiplegie	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	0,01
Hepatitis B oder Hepatitis C*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HIV-Therapie*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Krankheitsunspezifische Variablen für Morbidität *[Mittelwert]*						
Anzahl Arzneimittel	2,00	4,00	2,00	3,00	0,16	0,07
Tage mit teil- oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt	0,00	4,00	1,00	5,00	0,05	0,03
Sonstige Indikatoren für Inanspruchnahme des Gesundheitssystems *[Anteil]*						
Medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion	0,10	0,09	0,13	0,11	0,10	0,02
ICD-10-Code für Glaukomdiagnose	0,08	0,08	0,10	0,09	0,07	0,02
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren *[Anteil]*						
Tabakabhängigkeit	0,12	0,10	0,11	0,10	-0,04	0,03
Alkoholabhängigkeit	0,04	0,03	0,02	0,02	-0,08	0,02
Drogenmissbrauch	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,04	0,02
Übergewicht/Adipositas	0,19	0,15	0,22	0,17	0,07	0,04
Falsch-positiver Befund bei bildgebender Brustuntersuchung (vor Baseline) *[Anteil]*	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,01
ICD-10-Code für Brustkrebs in der Familienanamnese *[Anteil]*	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
* Nicht im Gewichtungsmodell (s. Kapitel 5.1.4.2.1) berücksichtigt.

Wie in Abbildung 5-4 dargestellt, waren die Propensity Score-Verteilungen in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen nahezu identisch zu den Verteilungen, die in der gesamten Studienkohorte (50- bis 69-jährige Frauen; s. Kapitel 5.2.1.1.1.1) beobachtet wurden (s. Abbildung 5-2).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-4: Propensity Score-Verteilung für die MSP-Teilnahme Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline.

5.2.1.1.2.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle

Tabelle 5-10 zeigt die Verteilung des Stadiums, des Rezeptorstatus und des Detektionsmodus bei inzidenten Brustkrebsfällen, d.h. Brustkrebserkrankungen, die während der Nachbeobachtungszeit in der Studienkohorte aufgetreten sind und durch den beschriebenen Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.2) als sicher inzident klassifiziert wurden. Da in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ frühestens im Alter von 54 Jahren zensiert wird (s. Kapitel 5.1.2.2) und die Brustkrebsfälle im Alter von 52 bis 53 Jahren daher mit den Brustkrebsfällen aus der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ identisch sind, sind hier nur die Brustkrebsfälle im Alter von 62 bis 63 Jahren dargestellt,

deren MSP-Teilnahmeverhalten während der Nachbeobachtungszeit der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ entsprach.

Tabelle 5-10: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme" (50- bis 64-jährige Frauen).

	MSP-Teilnahme Strategien	
Charakteristika	**Keine Teilnahme**	**Mind. zweimalige Teilnahme**
Anzahl Brustkrebsfälle	9.877	884
Stadium		
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	6.722 (68,1 %)	711 (80,4 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	2.033 (20,6 %)	129 (14,6 %)
Fernmetastasen	1.122 (11,4 %)	44 (5,0 %)
Rezeptorstatus		
HR positiv, HER2 negativ	6.297 (63,8 %)	667 (75,5 %)
HR positiv, HER2 positiv	1.413 (14,3 %)	85 (9,6 %)
HR negativ, HER2 positiv	569 (5,8 %)	32 (3,6 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	1.598 (16,2 %)	100 (11,3 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus*	7.710 (78,1 %)	752 (85,1 %)
Detektionsmodus		
Im Screening entdeckt	N/A	671 (75,9 %)
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	N/A	131 (14,8 %)
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	N/A	82 (9,3 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

Frauen mit inzidentem Brustkrebs hatten in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ etwa doppelt so häufig Fernmetastasen bei Diagnose wie Frauen in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ (11,4 % vs. 5,0 %). Ein positiver Hormonrezeptorstatus war häufiger in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (85,1 % vs. 78,1 %). In der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ wurden bei den 62- bis 63-jährigen Frauen 75,9 % der Brustkrebsfälle im Screening entdeckt.

5.2.1.2 Statistische Analysen zur Brustkrebsmortalität

Nachfolgend sind die Ergebnisse aus den statistischen Analysen des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität basierend auf den Datenbeständen des BIPS beschrieben.

5.2.1.2.1 Studienkohorte 50 bis 69 Jahre

Tabelle 5-11 gibt einen Überblick über die jeweilige Häufigkeit des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ und den Punktschätzer für die unterschiedlichen Analysen in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (Vergleich der Strategien „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“). Wie in Kapitel 5.1.4.2 erläutert, unterscheiden sich die dargestellten Analysen in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung.

Tabelle 5-11: Punktschätzer und Konfidenzintervall (wenn vorhanden) der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2).

Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 69 Jahre zu Baseline (Hauptanalyse)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=13.945.205)	9.045	3.370.784	403.641	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=632.098)	394	0	11.041	0,55	0,68
50 bis 69 Jahre zu Baseline, eingeschränkt auf 75 % Zufallsstichprobe im Kontrollarm (um 95 % KI berechnen zu können)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=10.468.549)	6.674	2.526.673	301.598	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=632.098)	394	0	11.041	0,57	0,70 (95 % KI: 0,55 bis 0,80)
50 bis 69 Jahre zu Baseline, andere Art der statistischen Effektschätzung (alternative Effektschätzung)†					
Keine MSP-Teilnahme (n=13.945.205)	9.045	3.370.784	403.641	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=632.098)	394	0	11.041	0,55	0,62
50 bis 69 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=5.490.765)	1.922	2.218.259	60.508	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=453.014)	234	0	5.789	0,64	0,63
50 bis 69 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (alternative Effektschätzung)†					
Keine MSP-Teilnahme (n=5.490.765)	1.922	2.218.259	60.508	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=453.014)	234	0	5.789	0,64	0,61 (95 % KI: 0,46 bis 0,74)
50 bis 69 Jahre zu Baseline, ohne Ausschlusskriterium Mammadysplasie (ICD-10-Code N60) bei Selektion der Studienkohorte*					
Keine MSP-Teilnahme (n=15.023.305)	9.460	3.755.917	416.124	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=713.056)	436	0	12.060	0,55	0,66
50 bis 69 Jahre zu Baseline, direkter Effekt (Tod durch andere Ursachen als Zensierungsgrund)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=13.945.205)	9.045	3.370.784	403.641	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=632.098)	394	0	11.041	0,53	0,61
50 bis 69 Jahre zu Baseline und kein Code für familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs (ICD-10-Code Z80.3) vor Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=13.773.266)	8.956	3.318.486	402.093	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=621.796)	386	0	10.947	0,55	0,68
50 bis 69 Jahre zu Baseline und keine menopausale Hormontherapie vor Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=13.847.992)	8.952	3.315.449	397.122	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=615.949)	353	0	10.563	0,52	0,65

KI = Konfidenzintervall | MSP = Mammographie-Screening-Programm | Ref. = Referenzgruppe

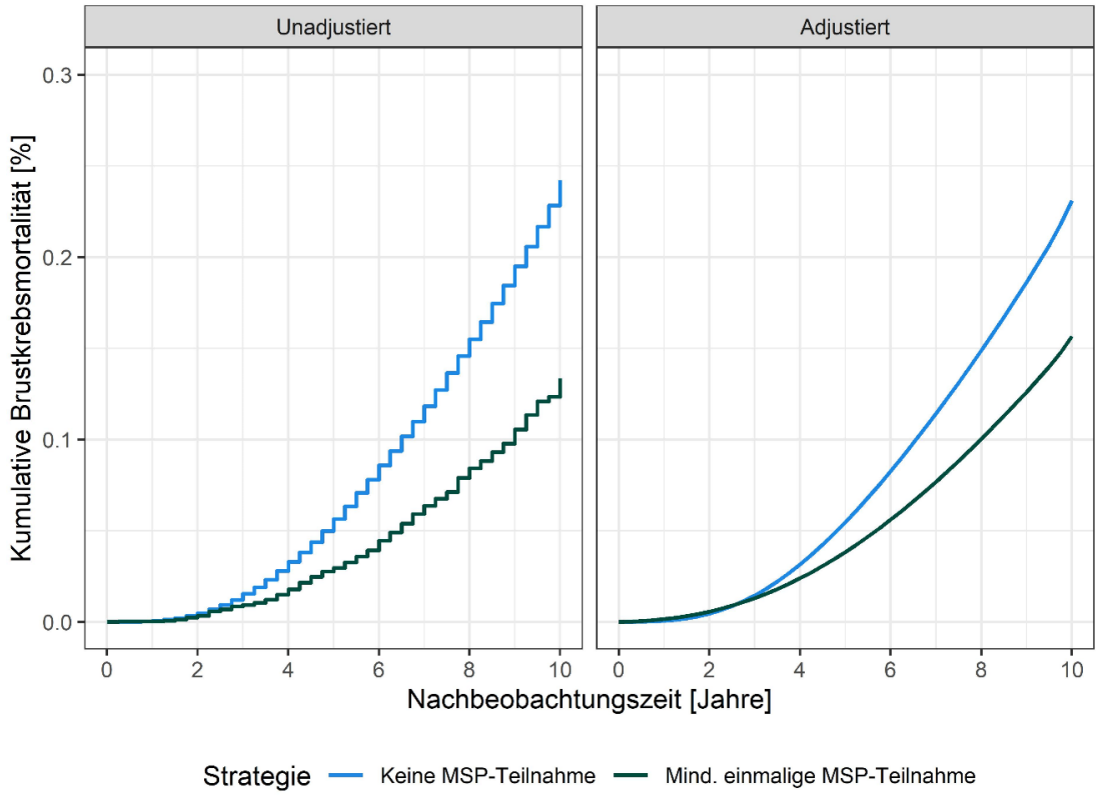
Direkter Effekt = Tod durch andere Ursachen wird im statistischen Modell als Zensierungsgrund behandelt (s. Kapitel 5.1.4.2.2).

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

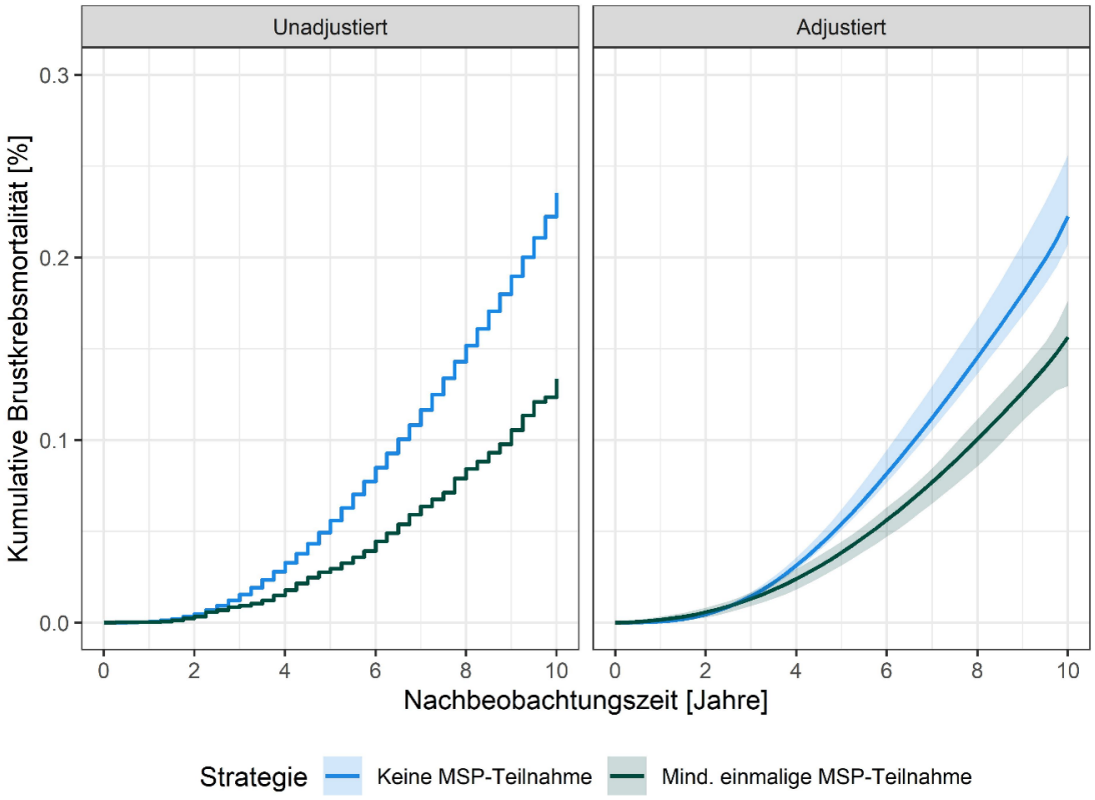
† Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT; Kovariablenverteilung entspricht der Population der MSP-Teilnehmerinnen; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

Die Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen zu Baseline ist in Abbildung 5-5 für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ dargestellt. Am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit betrug das adjustierte relative Risiko an Brustkrebs zu versterben 0,68, was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 32 % entspricht. Aufgrund der großen Rechenanforderungen wurden 95 % Konfidenzintervalle in einer eingeschränkten Population berechnet, wobei die exponierte Gruppe („mind. einmalige MSP-Teilnahme“) komplett und aus der Kontrollgruppe („keine MSP-Teilnahme“) eine Zufallsauswahl von 75 % einbezogen wurden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 5-6 dargestellt. Hier ergab sich am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein adjustiertes, Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,70 (95 % Konfidenzintervall: 0,55 bis 0,80), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 30 % entsprach.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

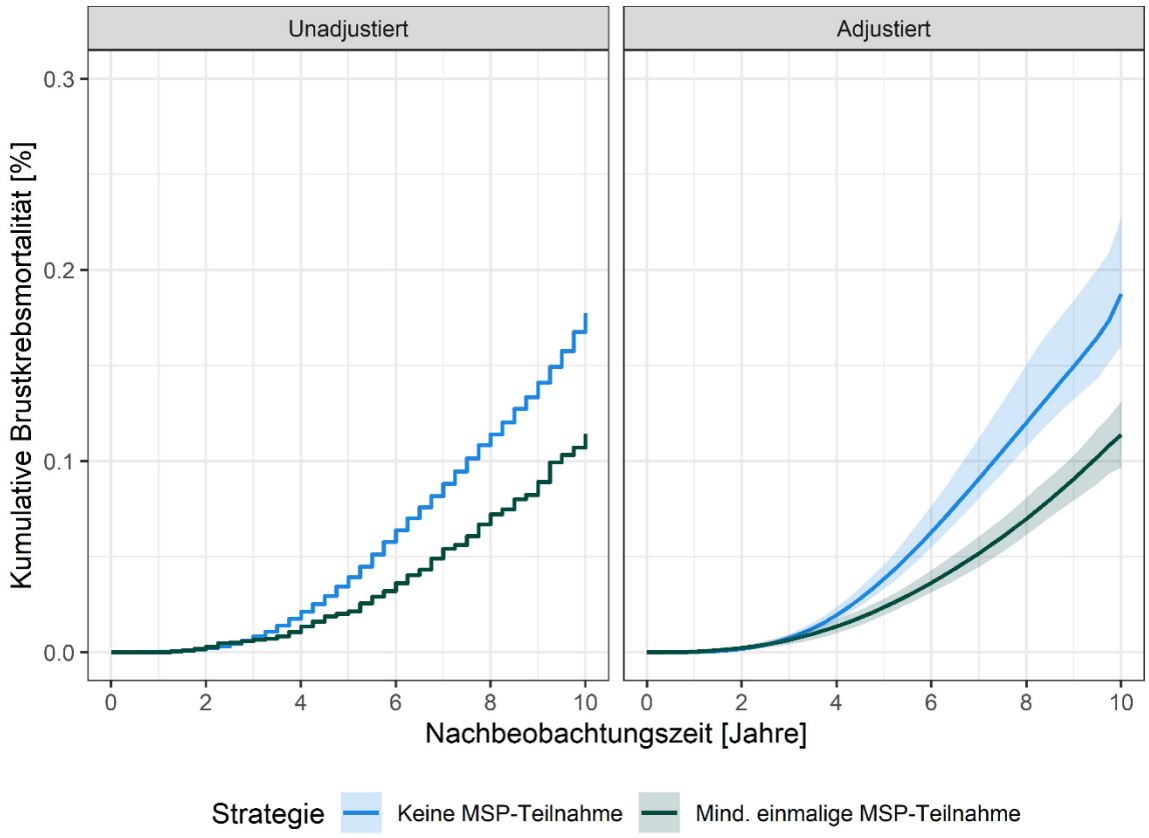
Abbildung 5-5: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-6: Kumulative Brustkrebsmortalität und 95 % Konfidenzintervall in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ (eingeschränkt auf Zufallsstichprobe von 75 %) und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7).

Nach Einschränkung der Studienkohorte auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (s. Kapitel 5.1.4.2) ergab sich ein adjustiertes Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,61 (95 % Konfidenzintervall: 0,46 bis 0,74) für den Vergleich der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (durchschnittlicher Behandlungseffekt, ATE), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 39 % entspricht. Die kumulative Brustkrebsmortalität in den MSP-Teilnahme Strategien während der Nachbeobachtungszeit ist in Abbildung 5-7 dargestellt. Die Ergebnisse veränderten sich in Sensitivitätsanalysen kaum: die Reduktion des Risikos an Brustkrebs zu versterben variierte dabei zwischen 32 % und 39 % (s. Tabelle 5-11; direkter Effekt mit Tod durch andere Ursachen als Zensierungsgrund, kein Ausschluss von Frauen mit Diagnosecode für Mammadysplasien und Ausschluss von Frauen mit Code für familiäre Vorbelastung für Brustkrebs) ähnlich.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-7: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in der Subgruppe der Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vor Baseline in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7).

5.2.1.2.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre

Tabelle 5-12 gibt einen Überblick über die jeweilige Häufigkeit des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ und den jeweiligen Punktschätzer für die unterschiedlichen Analysen, die in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen durchgeführt wurden (Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“). Wie in Kapitel 5.1.4.2 erläutert, unterscheiden sich die dargestellten Analysen in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung.

Tabelle 5-12: Punktschätzer und Konfidenzintervall (wenn vorhanden) der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (Hauptanalyse in der gesamten Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung) und die statistische Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2).

Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 64 Jahre zu Baseline (Hauptanalyse)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=11.561.541)	6.419	3.087.090	251.753	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=556.935)	302	54.156	6.524	0,58	0,69 (95 % KI: 0,56 bis 0,88)
50 bis 64 Jahre zu Baseline (alternative Effektschätzung)†					
Keine MSP-Teilnahme (n=11.561.541)	6.419	3.087.090	251.753	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=556.935)	302	54.156	6.524	0,58	0,64
50 bis 64 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=4.901.014)	1.473	2.071.792	40.845	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=408.879)	185	33.185	3.595	0,66	0,64
50 bis 64 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (alternative Effektschätzung)†					
Keine MSP-Teilnahme (n=4.901.014)	1.473	2.071.792	40.845	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=408.879)	185	33.185	3.595	0,66	0,63 (95 % KI: 0,49 bis 0,80)
50 bis 64 Jahre zu Baseline, direkter Effekt (Tod durch andere Ursachen als Zensierungsgrund)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=11.561.541)	6.419	3.087.090	251.753	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=556.935)	302	54.156	6.524	0,57	0,59

KI = Konfidenzintervall | MSP = Mammographie-Screening-Programm | Ref. = Referenzgruppe

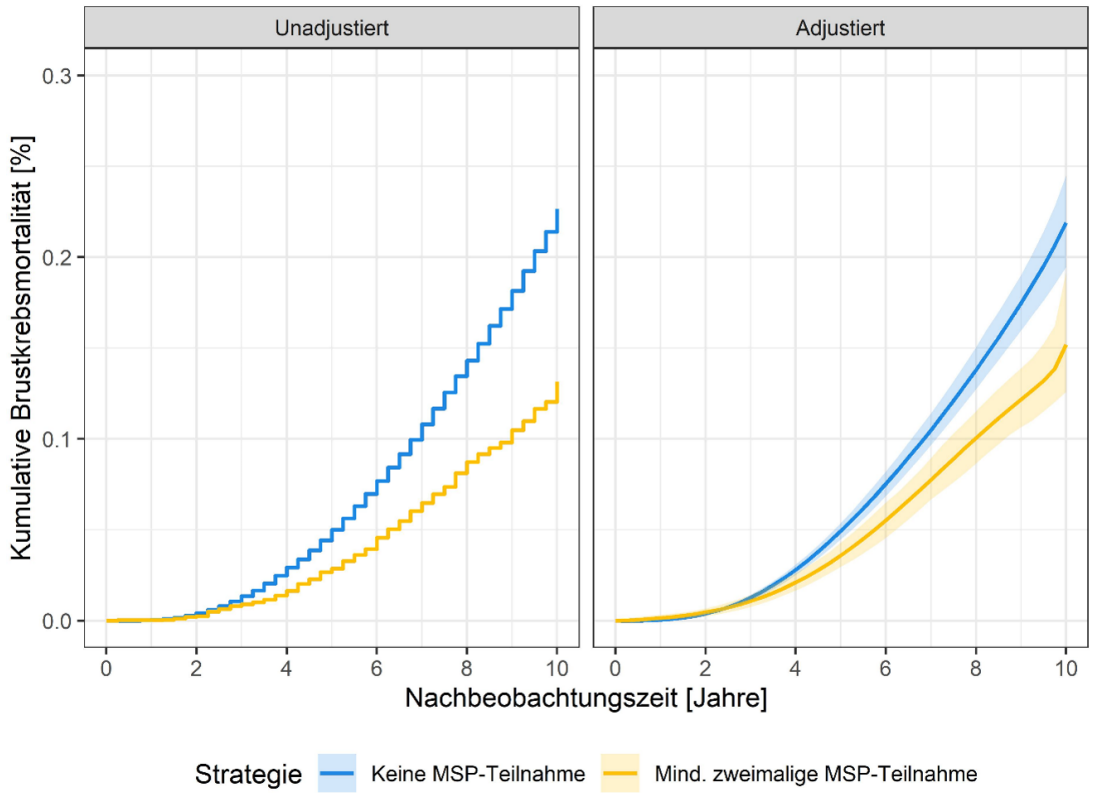
Direkter Effekt = Tod durch andere Ursachen wird im statistischen Modell als Zensierungsgrund behandelt (s. Kapitel 5.1.4.2.2).

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

† Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT; Kovariablenverteilung entspricht der Population der MSP-Teilnehmerinnen; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

Die Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ist in Abbildung 5-8 dargestellt. Hier ergab sich am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,69 (95 % Konfidenzintervall: 0,56 bis 0,88). Verglichen mit der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ war das Risiko damit unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ um 31 % reduziert.

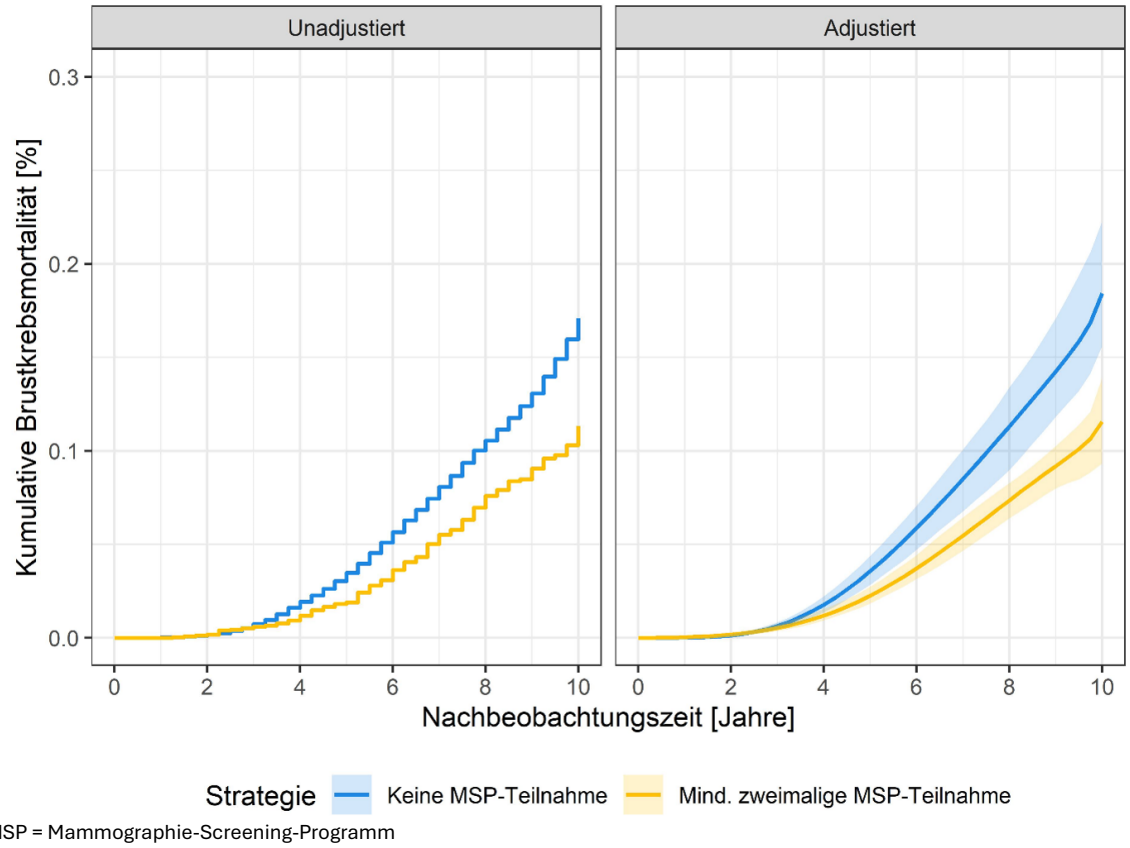


MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-8: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-9).

Nach Einschränkung der Studienkohorte auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (s. Kapitel 5.1.4.2) ergab sich ein adjustiertes Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,64 für den Vergleich der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (durchschnittlicher Behandlungseffekt, ATE), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ von 36 % entspricht. Die Schätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts unter den Behandelten (s. Abbildung 5-9) ergab für den Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teil-

nahme“ ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,63 (95 % Konfidenzintervall: 0,49 bis 0,80), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ von 37 % entspricht.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-9: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung und den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-9).

5.2.1.2.3 Studienkohorte 50 bis 54 Jahre (Sensitivitätsanalyse)

Sowohl für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ als auch für den Vergleich „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ wurden die Analysen in der Altersgruppe der 50- bis 54-jährigen Frauen wiederholt. Auch wenn die Fallzahlen in dieser stark eingeschränkten Altersgruppe deutlich niedriger waren, wurde diese Analyse wegen der höheren Homogenität hinsichtlich des Alters und der Screeninghistorie (z.B. MSP-Teilnahmen vor dem 3-Jahres-Vorbeobachtungszeitraum, was in dieser Altersgruppe seltener vorkommt) als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse bzgl. der Brustkrebsmortalität sind in Tabelle 5-13 zusammengefasst. Für den Vergleich der Strategie „mind. einmalige MSP-

Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ergab sich am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,64, was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 36 % entspricht. Für den Vergleich der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ergab sich ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,62, was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ von 38 % entsprach. Auch die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen stützen somit die Validität der Hauptanalysen.

Tabelle 5-13: Punktschätzer der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität bei 50- bis 54-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“.

Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 54 Jahre zu Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=5.418.589)	2.106	1.981.956	62.275	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=356.395)	130	0	2.638	0,55	0,64
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=356.395)	124	28.451	2.416	0,56	0,62

MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

5.2.1.3 Weiterführende Analysen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der weiterführenden Analysen als Ergänzung zur statistischen Analyse zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ basierend auf den Datenbeständen des BIPS beschrieben. Aufgrund der großen Ähnlichkeit zwischen den Studienkohorten der 50- bis 64-jährigen Frauen und der 50- bis 69-jährigen Frauen wurden die Analysen größtenteils nur in der Kohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen durchgeführt.

5.2.1.3.1 Negative Control Outcome-Analysen mit dem Endpunkt „Darmkrebsinzidenz“

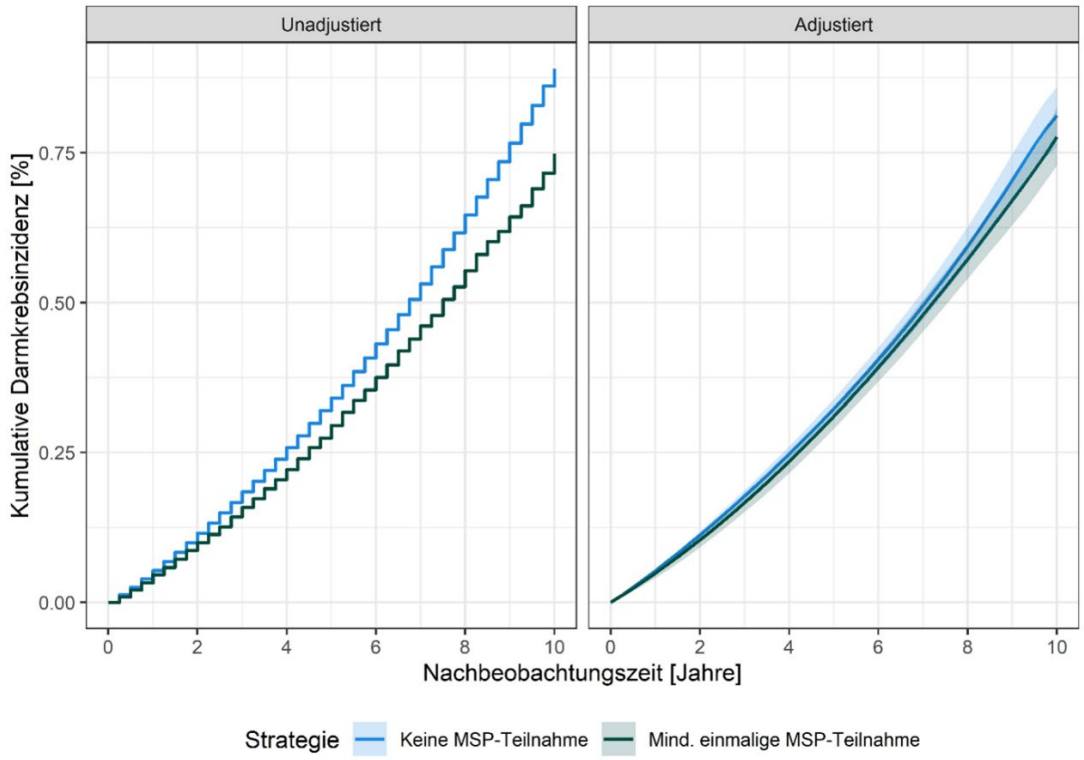
Die Ergebnisse der Negative Control Outcome-Analysen mit dem Endpunkt „Darmkrebsinzidenz“, die in der Studienkohorte der 50- bis 59-jährigen Frauen durchgeführt

wurden (s. Kapitel 5.1.4.3.1) sind in Tabelle 5-14 sowie in Abbildung 5-10 und Abbildung 5-11 dargestellt. Für die Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ ergab sich im Vergleich zu „keine MSP-Teilnahme“ am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Relatives Risiko an Darmkrebs zu erkranken von 0,95 (95 % Konfidenzintervall: 0,86 bis 1,02), was einer vermeintlichen Reduktion des Risikos von 5 % entspräche (s. Abbildung 5-10). Für die Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ ergab sich ein Relatives Risiko an Darmkrebs zu erkranken von 0,94, was einer vermeintlichen Reduktion des Risikos um 6 % entspräche (s. Abbildung 5-11). Insgesamt ergaben sich somit aus diesen Analysen keine Hinweise auf ein relevantes Confounding. Zum einen ist davon auszugehen, dass der geringe Unterschied auch durch Zufall erklärt werden könnte (95 % Konfidenzintervalle überlappen großflächig). Zum anderen wäre – selbst wenn sich der Unterschied nicht durch Zufall erklären ließe – das Ausmaß des residuellen Confoundings zu gering, um die Ergebnisse der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ qualitativ zu verändern.

Tabelle 5-14: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Darmkrebsinzidenz“ (Negative Control Outcome) bei 50- bis 59-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (Kontrollarm).

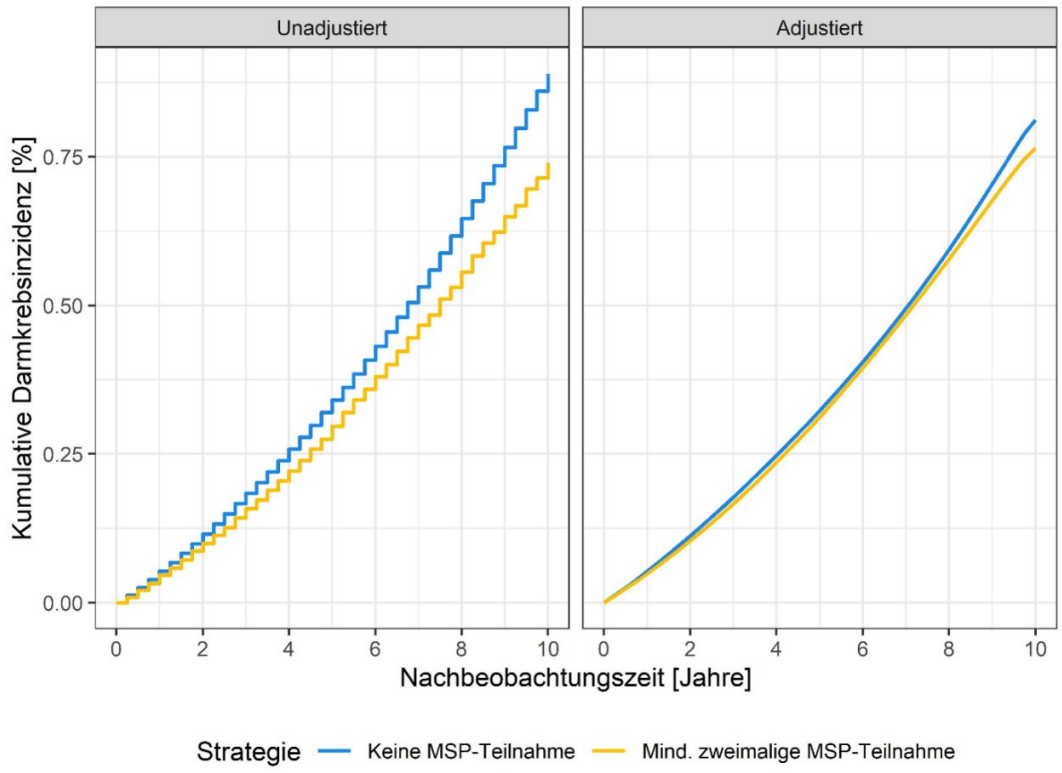
Analysen	Inzidenter Darmkrebs	Künstlich zensiert	Tod	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50- bis 59 Jahre zu Baseline *					
Keine MSP-Teilnahme (n=8.798.385)	27.020	2.626.443	141.615	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=470.768)	1.913	0	4.677	0,84	0,95 (95 % KI: 0,86 bis -1,02)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=470.768)	1.825	43.131	4.253	0,83	0,94

KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-10: Kumulative Darmkrebsinzidenz bei 50- bis 59-jährigen Frauen; Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-11: Kumulative Darmkrebsinzidenz bei 50- bis 59-jährigen Frauen; Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7).

5.2.1.3.2 Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese

Die in der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese verwendeten Werte sind in Tabelle 5-15 dargestellt, inklusive deren Herleitung aus der wissenschaftlichen Literatur, falls zutreffend. Bei der Herleitung literaturbasierten Werte wurde darauf geachtet, dass die Werte sich so nahe wie möglich an der Situation in Deutschland bzw. dem deutschen MSP orientieren, beispielsweise was die Teilnahme am MSP insgesamt bzw. die Assoziation zwischen einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese und der Teilnahme am MSP betrifft. Bei Parametern, bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie länderabhängig sind (z.B. Einfluss einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese auf das Brustkrebsrisiko), wurde bei der Herleitung der Werte auch internationale Literatur miteinbezogen.

Tabelle 5-15: Übersicht der verwendeten Werte in der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese.

Parameter	Verwendete Werte	Herleitung
ARR	0,68	Ergebnis aus der Hauptanalyse (Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ bzgl. des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“; s. Tabelle 5-11).
RR_{UD}	1,7 1,8 1,9	Die Werte stammen aus folgenden Publikationen: Brewer et al. (2017), Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001), Pharoah et al. (1997). Sie beziehen sich auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Hier wurden diese Werte als Annäherung an das Risiko an Brustkrebs zu versterben verwendet.
OR_{UE}	1,48 1,64	Der Wert 1,48 basiert auf Analysen der Universität Münster mit Daten der NAKO Gesundheitsstudie (Buschmann et al., 2024). Der Wert 1,64 entstammt einer Studie von Schueler et al. (2008).
P_E	0,43	Anteil der Frauen mit MSP-Teilnahme zu Baseline an der gesamten Studienpopulation (50 bis 69 Jahre).
P_U	0,07 0,08 0,09 0,10 0,11 0,12	Wertebereich basierend auf den Publikationen von Hüsing et al. (2020) und Seiffert et al. (2021).

ARR = Apparent Relative Risk entspricht dem Relativen Risiko aus der Hauptanalyse.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
OR_{UE} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) und MSP-Teilnahme (Exposition).
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation.
P_U = Prävalenz einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder).
RR_{UD} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) mit dem Auftreten von inzidentem Brustkrebs (Endpunkt).

Die Ergebnisse (vollständig adjustiertes Relatives Risiko; s. Kapitel 5.1.4.3.2) der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese sind in Tabelle 5-16 zusammengefasst:

Tabelle 5-16: Vollständig adjustiertes Relatives Risiko aus der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese.

	OR_{UE} = 1,48			OR_{UE} = 1,64		
	RR_{UD} = 1,7	RR_{UD} = 1,8	RR_{UD} = 1,9	RR_{UD} = 1,7	RR_{UD} = 1,8	RR_{UD} = 1,9
P_U = 0,07	0,67	0,67	0,67	0,67	0,66	0,66
P_U = 0,08	0,67	0,67	0,66	0,66	0,66	0,66
P_U = 0,09	0,67	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66
P_U = 0,10	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66
P_U = 0,11	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66	0,65
P_U = 0,12	0,66	0,66	0,66	0,66	0,65	0,65

OR_{UE} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) und MSP-Teilnahme (Exposition).
P_U = Prävalenz einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder).
RR_{UD} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) mit dem Auftreten von inzidentem Brustkrebs (Endpunkt).

In allen betrachteten Szenarien (s. Tabelle 5-16) veränderte sich das relative Risiko bzgl. Brustkrebsmortalität für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ gegenüber dem Schätzer aus der Hauptanalyse von 0,68 nur in der zweiten Nachkommastelle. Beispielsweise veränderte sich das Ergebnis der Hauptanalyse von 0,68 auf 0,66 unter der Annahme, dass der unbeobachtete Confounder „positive Brustkrebs-Familienanamnese“ bei 9 % der Frauen vorlag, Frauen mit einer familiären Vorbelastung im Vergleich zur durchschnittlichen MSP-Teilnahme 1,64-mal häufiger am MSP teilnehmen und eine familiäre Vorbelastung das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken bzw. daran zu versterben, um den Faktor 1,9 erhöht ist. Da der Confounder „positive Brustkrebs-Familienanamnese“ nur teilweise, aber nicht vollständig unbeobachtet ist, ist der Einfluss auf die Hauptanalysen vermutlich noch geringer. Was die Richtung der Veränderung betrifft, reduziert sich das relative Risiko in allen betrachteten Szenarien (wenn auch nur geringfügig), d.h. residuelles Confounding bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese würde den Effekt der MSP-Teilnahme nicht überschätzen, sondern minimal unterschätzen.

Hier sei außerdem nochmal auf das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse verwiesen, in der die Studienkohorte weiter eingeschränkt wurde auf Frauen ohne codierte familiäre Vorbelastung für Brustkrebs (s. Tabelle 5-11). In dieser Sensitivitätsanalyse zeigte sich,

genau wie in der Hauptanalyse, ein Relatives Risiko von 0,68, d.h. es ergab sich ebenfalls kein Anzeichen für eine Verzerrung durch familiäre Vorbelastung für Brustkrebs.

5.2.1.3.3 Bias-Analyse bzgl. Rauchen

Analog zum Vorgehen bei der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese (s. Kapitel 5.2.1.3.2) wurde ebenso eine Bias-Analyse bzgl. Rauchen durchgeführt. Hierfür wurden realistische Werte aus der Literatur oder, falls beobachtbar, direkt aus der Studienpopulation abgeleitet und in Tabelle 5-17 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5-17: Übersicht der verwendeten Werte in der Bias-Analyse bzgl. Rauchen.

Größe	Verwendete Werte	Herleitung
ARR	0,68	Ergebnis aus der Hauptanalyse (Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ bzgl. des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“; s. Tabelle 5-11).
RR_{UD}	1,1	Der Wert stammt aus Zeiher et al. (2017). Er bezieht sich auf das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Hier wurde dieser Wert als Proxy für das Risiko, an Brustkrebs zu versterben, verwendet.
OR_{UE}	0,80	Als Proxy für den (nicht gemessenen) Unterschied zwischen den MSP-Teilnahme Strategien hinsichtlich der Häufigkeit des Rauchens wurde der Unterschied in der Lungenkrebsinzidenz verwendet. Um diesen Unterschied zu ermitteln, wurde das Verfahren der Hauptanalyse mit dem Endpunkt „Lungenkrebsinzidenz“ wiederholt (adjustiert für dieselben Kovariablen). Basierend auf den kumulativen Inzidenzkurven wurde der relative Unterschied am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit bestimmt. Der Wert von 0,80 ergab sich aus den Analysen der Universität Münster mit Daten der NAKO Gesundheitsstudie (Buschmann et al., 2024), in denen der Zusammenhang zwischen der MSP-Teilnahme und dem Rauchen untersucht wurde.
P_E	0,43	Anteil der Frauen in der gesamten eingeschlossenen Population (50 bis 69 Jahre) mit MSP-Teilnahme zu Baseline.
P_U	0,276	Der Wert 27,6 % stammt aus der repräsentativen Studie GEDA 2012 (Robert Koch-Institut, 2014) für Frauen im Alter von 45 bis 64 Jahren.

ARR = Apparent Relative Risk entspricht dem Relativen Risiko aus der Hauptanalyse.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
OR_{UE} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) und MSP-Teilnahme (Exposition).
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation.
P_U = Prävalenz einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder).
RR_{UD} = Assoziation von positiver Brustkrebs-Familienanamnese (Confounder) mit dem Auftreten von inzidentem Brustkrebs (Endpunkt).

Nach der Adjustierung für Rauchen ergab sich ein Relatives Risiko von 0,68, welches sich nicht vom Ergebnis der Hauptanalyse unterschied. Somit ist davon auszugehen, dass residuelles Confounding aufgrund des Confounders Rauchen unter realistischen Annahmen keinen Einfluss auf den Schätzer aus der Hauptanalyse hatte.

5.2.1.3.4 Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“

Wie in Tabelle 5-18 beschrieben, kam es in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen während der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ zu 403.641 Sterbefällen, die nicht durch Brustkrebs verursacht wurden. In der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ waren es 11.041 solcher Sterbefälle. Die Wahrscheinlichkeit des Versterbens aufgrund anderer Ursachen während der Nachbeobachtungszeit war damit bei Frauen mit mindestens einer MSP-Teilnahme um 44 % niedriger als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen; in der Subgruppe der Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung war diese Wahrscheinlichkeit bei MSP-Teilnehmerinnen 34 % niedriger. Für die Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen war die Wahrscheinlichkeit des Versterbens aufgrund anderer Ursachen während der Nachbeobachtungszeit in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ um 47 % niedriger als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“. Es sei an dieser Stelle nochmal explizit darauf hingewiesen, dass es sich bei den Ergebnissen dieser statistischen Analysen nicht um den Effekt der MSP-Teilnahme auf Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ (im kausalen Sinne) handelt und dieser Endpunkt auch kein geeigneter Negative Control Outcome bzgl. der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ ist (s. Kapitel 5.1.4.3.3 und Kapitel 8).

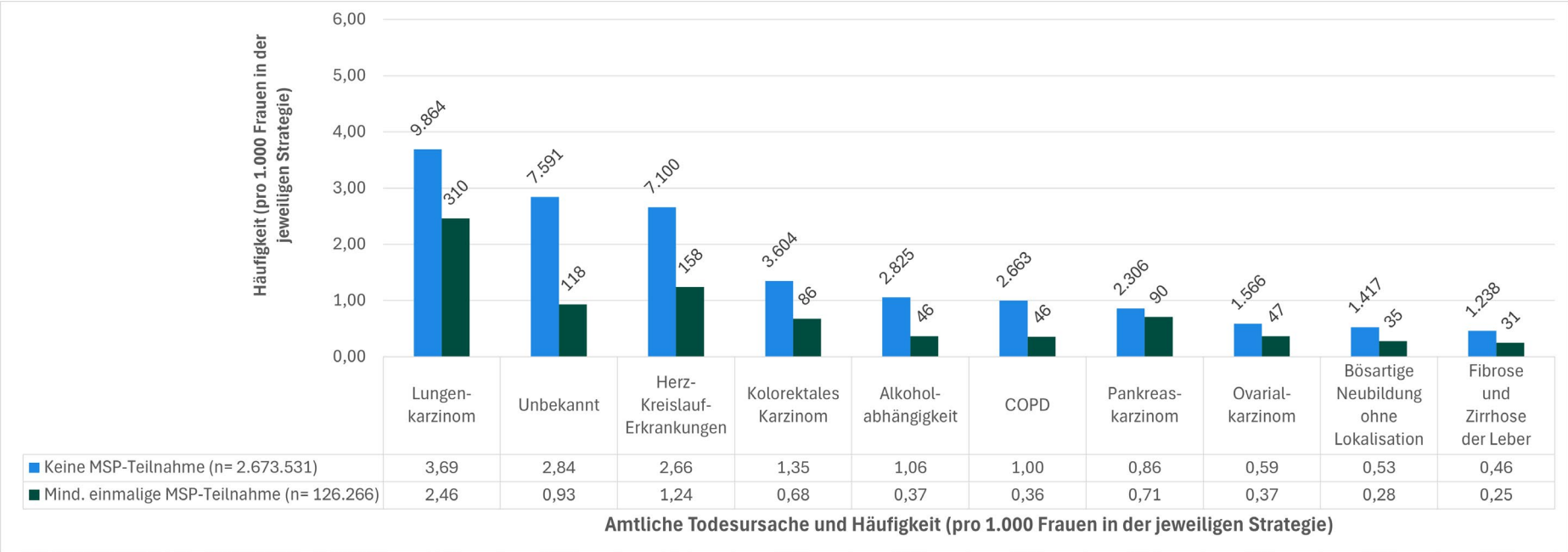
Tabelle 5-18: Ergebnisse der statistischen Analysen bzgl. des Endpunkts „Tod durch andere Ursachen“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (50- bis 69-jährigen bzw. 50- bis 64-jährigen Frauen sowie jeweils weiter eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung).

Analysen	Tod durch andere Ursachen	Künstlich zensiert	Relatives Risiko (10 Jahren)	
			Roh	Adjustiert
50 bis 69 Jahre zu Baseline				
Keine MSP-Teilnahme (n=13.945.205)	403.641	3.370.784	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=632.098)	11.041	0	0,40	0,56
50 bis 69 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline				
Keine MSP-Teilnahme (n=5.490.765)	60.508	2.218.259	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=453.014)	5.789	0	0,57	0,66
50 bis 64 Jahre zu Baseline				
Keine MSP-Teilnahme (n=11.561.541)	251.753	3.087.090	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=556.935)	6.524	54.156	0,37	0,53
50 bis 64 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline				
Keine MSP-Teilnahme (n=4.901.014)	40.845	2.071.792	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=408.879)	3.595	33.185	0,55	0,60

MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe

Abbildung 5-12 zeigt, welche anderen Todesursachen außer Brustkrebs gemäß amtlicher Todesursache bei zu Baseline 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ am häufigsten vorkamen. Die häufigsten 10 Todesursachen waren in beiden MSP-Teilnahme Strategien dieselben und in beiden Strategien machten diese 10 Todesursachen etwa 50 % aller Todesursachen aus. Die häufigsten drei Todesursachen waren dabei jeweils: a) Lungenkrebs, b) unbekannt klassifizierten Todesursachen (z.B. „Tod ohne Anwesenheit anderer Personen“) und c) Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Tatsache, dass sich die Art der Todesursachen somit nicht zwischen den beiden Gruppen unterschied, legt nahe, dass auch die Art der Risikofaktoren für die Gesamtmortalität in beiden Gruppen nicht grundlegend verschieden ist.

Verglichen mit der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ traten in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ die als unbekannt klassifizierten Todesursachen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das kolorektale Karzinom, die (Folgen einer) Alkoholabhängigkeit und COPD (z.T. mehr als) doppelt so häufig auf. Der größte Unterschied bestand dabei im Auftreten der als unbekannt klassifizierten Todesursachen (mehr als dreimal häufiger). Sterbefälle aufgrund von Lungenkrebs waren in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ eineinhalbmal häufiger als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“.



Lungenkarzinom (ICD-10-Code: C34)
Unbekannt = Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen und Tod ohne Anwesenheit anderer Personen (ICD-10-Codes: R99 und R98)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen = Akuter Myokardinfarkt, chronische ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, und Hirninfarkt (ICD-10-Codes: I21, I25 und I63)
Kolorektales Karzinom = Bösartige Neubildung des Kolons/am Rektosigmoid/des Rektums (ICD-10-Codes: C18, C19 und C20)
Alkoholabhängigkeit = Alkoholische Leberkrankheit, psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (ICD-10-Codes: K70 und F10)
COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (ICD-10-Code: J44)
Pankreaskarzinom (ICD-10-Code: C25)
Ovarialkarzinom (ICD-10-Code: C56)
Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation (ICD-10-Code: C80)
Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD-10-Code: K74)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

Abbildung 5-12: Die häufigsten 10 Todesursachen außer Brustkrebs in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen zu Baseline, eingeschränkt auf Frauen aus NRW. Die Beschriftung über den Balken gibt die absolute Anzahl an Sterbefällen an.

Ausgehend von den häufigsten Todesursachen wurden die im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand bestehenden Möglichkeiten genutzt, um potenzielle Gründe für das häufigere Versterben von Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ zu eruieren. Die entsprechenden Analysen und deren Ergebnisse sind im Folgenden kurz dargestellt.

Für die zwei häufigsten Krebstodesursachen außer Brustkrebs, d.h. für ***Darm- und Lungenkrebs***, wurde die Stadienverteilung der während der Nachbeobachtungszeit neu aufgetretenen Darm- und Lungenkrebsfälle bei Diagnose beschrieben. Die Ergebnisse für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen sind in Tabelle 5-19 gezeigt. In der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ war der Anteil der Darmkrebsfälle im fortgeschrittenen Stadium (d.h. bei denen bei Diagnose bereits Fernmetastasen vorlagen) um 14 Prozentpunkte höher als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (38,3 % vs. 23,9 %). In der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ war der Anteil der Lungenkrebsfälle im fortgeschrittenen Stadium (d.h. bei denen bei Diagnose bereits Fernmetastasen vorlagen) um neun Prozentpunkte höher als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (66,1 % vs. 57,5 %).

Tabelle 5-19: Stadienverteilung der während der Nachbeobachtungszeit neu aufgetretenen Darm- und Lungenkrebsfälle (Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien.

	MSP-Teilnahme Strategien	
Stadium bei Diagnose	**Keine Teilnahme**	**Mind. einmalige Teilnahme**
Inzidente Darmkrebsfälle	73.357	3.551
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	36.201 (49,3 %)	2.315 (65,2 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	9.054 (12,3 %)	386 (10,9 %)
Fernmetastasen	28.102 (38,3 %)	850 (23,9 %)
Inzidente Lungenkrebsfälle	69.883	2.607
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	12.558 (18,0 %)	590 (22,6 %)
Lokal fortgeschritten	1.500 (2,1 %)	61 (2,3 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	9.621 (13,8 %)	456 (17,5 %)
Fernmetastasen	46.204 (66,1 %)	1.500 (57,5 %)

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Infolge der deutlichen Unterschiede in der Häufigkeit von Sterbefällen aufgrund von ***Herz-Kreislauf-Erkrankungen*** bzw. von ***Tod unbekannter Ursache***, denen vermutlich nicht selten auch (ggf. vor dem Tod unerkannte) Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde liegen, wurden bei Frauen, zu denen die amtliche Todesursache vorlagen, Analysen zur Bluthochdrucktherapie jemals vor dem Tod durchgeführt. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass es möglicherweise Unterschiede zwischen den Gruppen geben könnte, was die Häufigkeit von unerkanntem bzw. unbehandeltem Bluthochdruck betrifft, zumal

dies ein bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Sterbefälle ist. Die Informationen zur Bluthochdrucktherapie basieren auf dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand. Wie in Tabelle 5-20 dargestellt, war der Anteil der Frauen ohne vorherige Bluthochdrucktherapie bei Sterbefällen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ höher als bei Sterbefällen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. Dies galt sowohl für Frauen mit der amtlichen Todesursache „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ als auch für Frauen mit unbekannter Todesursache.

Tabelle 5-20: Bluthochdrucktherapie bei der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen, bei denen die amtliche Todesursache vorlag und diese entweder eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder unbekannt war; stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien.

	MSP-Teilnahme Strategien	
Amtliche Todesursache	**Keine Teilnahme**	**Mind. einmalige Teilnahme**
Herz-Kreislauf-Erkrankung	7.100	158
Bluthochdrucktherapie jemals vor Tod	4.832 (68,1 %)	117 (74,1 %)
Unbekannt	7.591	118
Bluthochdrucktherapie jemals vor Tod	3.502 (46,1 %)	76 (64,4 %)

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Während sich zu Baseline die Prävalenz von (in den Krankenkassendaten erkennbarer) chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (***COPD***) kaum zwischen den MSP-Teilnahme Strategien unterschied (s. Tabelle 5-7 und Tabelle 5-9), traten während der Nachbeobachtungszeit bei Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ deutlich mehr Sterbefälle aufgrund von COPD auf als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei Frauen mit COPD in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ die Erkrankung tendenziell erst in einem späteren Stadium diagnostiziert wird und damit die Wahrscheinlichkeit, daran zu versterben, höher ist. Um dieser Vermutung nachzugehen wurde, soweit es mit Krankenkassendaten möglich ist, die Häufigkeit von COPD-Erkrankungen mit eindeutigen Hinweisen auf Stadium IV (höchster Schweregrad) bei Baseline untersucht. Diese Hinweise (basierend auf Medikamenten, die nur beim höchsten Schweregrad von COPD verschrieben werden) fanden sich in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ bei 5,2 % der Frauen mit COPD zu Baseline, in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ war dies nur bei 3,7 % dieser Frauen der Fall. Der höchste COPD-Schweregrad war somit bei Frauen mit COPD in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ 1,4-mal häufiger. Dies könnte erklären, warum in dieser Strategie trotz der vermeintlich gleichen Prävalenz von COPD zu Baseline mehr Frauen an COPD versterben. Gleichzeitig würde dies bedeuten, dass die COPD-Prävalenz in der Strategie

„keine MSP-Teilnahme“ zu Baseline vermutlich unterschätzt wird, da Frauen in dieser Strategie tendenziell länger warten, bis sie die Erkrankung durch eine Ärztin/einen Arzt behandeln lassen, d.h. frühere Stadien sind dann in den Krankenkassendaten zum Teil noch nicht zu erkennen. Eine in Wirklichkeit höhere COPD-Prävalenz würde auch bedeuten, dass Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ häufiger rauchen, was auch zu der insgesamt höheren Mortalität aufgrund anderer Ursachen beitragen könnte. Wie oben beschrieben, wurde für den Faktor Rauchen eine Bias-Analyse durchgeführt (s. Kapitel 5.2.1.3.3), um zu untersuchen, ob sich dieser Unterschied auch auf die statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ auswirken könnte, was aber nicht der Fall ist.

5.2.1.3.5 Analysen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten

Tabelle 5-21 zeigt die Verteilung des Bildungsstands, des Tumorstadiums bei Diagnose und des Rezeptorstatus sowie der Variablen für Morbidität und Verhaltens-/Lebensstilfaktoren bei inzidenten Brustkrebsfällen, die im Alter von 52 bis 53 Jahren aufgetreten sind. Diese Charakteristika sind stratifiziert nach MSP-Teilnahme (MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen), jeweils für AOK-Versicherte und für Versicherte anderer Krankenkassen dargestellt.

Bei den AOK-versicherten Frauen, die im Alter von 52 bis 53 Jahren und im Zeitraum von 2009 bis 2018 an Brustkrebs erkrankten, haben 56,9 % am MSP teilgenommen, während dieser Anteil bei den anderen Krankenkassen 60,1 % betrug. Wie bei den Versicherten anderer Krankenkassen war auch bei den AOK-Versicherten die Stadienverteilung bei MSP-Teilnehmerinnen deutlich günstiger als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (Anteil mit Fernmetastasen: 1,9 % bei MSP-Teilnehmerinnen vs. 10,1 % bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen). Auch der jeweilige Anteil der an Brustkrebs erkrankten Frauen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus war bei den AOK-Versicherten mit 81,4 % (MSP-Teilnehmerinnen) und 74,0% (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) und den Versicherten der anderen Krankenkassen mit 81,8 % (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) und 76,8 % (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) vergleichbar.

Tabelle 5-21: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle (52 bis 53 Jahre bei Diagnose) stratifiziert nach Krankenkasse und MSP-Teilnahme.

	AOK-Versicherte*		Versicherte anderer Krankenkassen†	
Charakteristika	**MSP-Teilnehmerinnen‡**	**MSP-Nicht-Teilnehmerinnen**	**MSP-Teilnehmerinnen**	**MSP-Nicht-Teilnehmerinnen**
Anzahl Brustkrebsfälle	366	277	3.239	2.150
Bildungstand				
Unbekannt	73 (19,9 %)	61 (22,0 %)	361 (11,1 %)	326 (15,2 %)
Hauptschulabschluss oder mittlere Reife	226 (61,7 %)	164 (59,2 %)	1.549 (47,8 %)	883 (41,1 %)
(Fachgebundene) Hochschulreife	67 (18,3 %)	52 (18,8 %)	1.329 (41,0 %)	941 (43,8 %)
Stadium				
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	295 (80,6 %)	199 (71,8 %)	2.549 (78,7 %)	1.565 (72,8 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	64 (17,5 %)	50 (18,1 %)	537 (16,6 %)	402 (18,7 %)
Fernmetastasen	7 (1,9 %)	28 (10,1 %)	153 (4,7 %)	183 (8,5 %)
Rezeptorstatus				
HR positiv, HER2 negativ	265 (72,4 %)	178 (64,3 %)	2.305 (71,2 %)	1.383 (64,3 %)
HR positiv, HER2 positiv	33 (9,0 %)	27 (9,7 %)	345 (10,7 %)	268 (12,5 %)
HR negativ, HER2 positiv	15 (4,1 %)	16 (5,8 %)	148 (4,6 %)	148 (6,9 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	53 (14,5 %)	56 (20,2 %)	441 (13,6 %)	351 (16,3 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus§	298 (81,4 %)	205 (74,0 %)	2.650 (81,8 %)	1.651 (76,8 %)
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität				
Schweres kardiovaskuläres Ereignis¶	6 (1,6 %)	1 (0,4 %)	20 (0,6 %)	13 (0,6 %)
Koronare Herzkrankheit	11 (3,0 %)	4 (1,4 %)	55 (1,7 %)	31 (1,4 %)
Herzinsuffizienz	4 (1,1 %)	1 (0,4 %)	13 (0,4 %)	9 (0,4 %)
Bluthochdrucktherapie	105 (28,7 %)	51 (18,4 %)	791 (24,4 %)	435 (20,2 %)
Therapie mit Cholesterinsenkern	18 (4,9 %)	9 (3,2 %)	94 (2,9 %)	48 (2,2 %)
Medikamentös therapierter Diabetes	17 (4,6 %)	9 (3,2 %)	83 (2,6 %)	43 (2,0 %)
(Bronchiales) Asthma	44 (12,0 %)	20 (7,2 %)	425 (13,1 %)	245 (11,4 %)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	24 (6,6 %)	11 (4,0 %)	176 (5,4 %)	98 (4,6 %)
Medikamentös therapierte Depression	23 (6,3 %)	15 (5,4 %)	158 (4,9 %)	107 (5,0 %)
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren				
Tabakabhängigkeit	64 (17,5 %)	39 (14,1 %)	434 (13,4 %)	285 (13,3 %)
Alkoholabhängigkeit	12 (3,3 %)	12 (4,3 %)	95 (2,9 %)	75 (3,5 %)
Übergewicht/Adipositas	136 (37,2 %)	52 (18,8 %)	704 (21,7 %)	381 (17,7 %)

AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse | HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 | HR = Hormonrezeptorstatus | MSP = Mammographie-Screening-Programm

* AOK NordWest und AOK Bremen/Bremerhaven | † DAK (Deutsche Angestellten Krankenkasse), hkk (Handelskrankenkasse) und TK (Techniker Krankenkasse)

‡ Die MSP-Teilnahme wurde im Quartal der Diagnose und den zwei Jahren davor erfasst. |§ HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv.

¶ Akuter hämorrhagischer Schlaganfall, akuter ischämischer Schlaganfall oder akuter Myokardinfarkt.

Wie erwartet war der Bildungsstand bei den in der AOK versicherten Frauen mit Brustkrebs niedriger (18,3 % und 18,8 % mit (Fach-)Hochschulreife vs. 41,0 % und 43,8 % bei den anderen Krankenkassen). Ebenfalls wie erwartet war damit einhergehend auch die Morbidität bei den AOK-Versicherten fast immer höher als bei den Versicherten anderer Krankenkassen, doch die jeweiligen Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen gingen in die gleiche Richtung und waren ähnlich ausgeprägt. So zeigten MSP-Teilnehmerinnen bei fast allen Charakteristiken für Morbidität eine höhere Prävalenz als MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Bei den Charakteristiken, die auf eine höhere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems hinweisen (z.B. Bluthochdrucktherapie) waren die Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen bei AOK-Versicherten teilweise noch ausgeprägter als bei den Versicherten anderer Krankenkassen. Bei Brustkrebsfällen, die im Alter von 62 bis 63 Jahren diagnostiziert wurden, zeigten sich ähnliche Muster wie bei den 52- bis 53-jährigen Frauen (s. Anhang J). Die erwarteten Unterschiede in der Morbidität insgesamt zwischen den Krankenkassen ebenso wie die jeweiligen Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen gingen in die gleiche Richtung und waren teilweise noch ausgeprägter.

Die Konsequenzen, die sich daraus hinsichtlich der Mortalität aufgrund anderer Ursachen und der tendenziellen Unterschätzung des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität ableiten lassen, wurden in Kapitel 5.2.1.3.4 bereits für die Versicherten anderer Krankenkassen erläutert. Was ein mögliches Confounding aufgrund dieser Unterschiede hinsichtlich Brutkrebsmortalität betrifft, sei ebenfalls auf die bisherigen Ausführungen sowie auf die Diskussion (s. Kapitel 8) verwiesen. Es sei außerdem explizit darauf hingewiesen, dass, im Gegensatz zu diesen rein deskriptiven Auswertungen, in den statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ für diese Variablen (einschließlich dem Bildungsstand) erfolgreich adjustiert wurde (s. Kapitel 5.2.1.1.1.2). Es ist kein Grund bekannt, der die Annahme zulässt, dass unter Einbezug einer großen AOK a) diese Balancierung zwischen den MSP-Teilnahme Strategien nicht ebenfalls erfolgreich wäre und b) sich die Ergebnisse der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ qualitativ verändern würden. Insgesamt ergaben sich somit aus den Ergebnissen zur Unterrepräsentation der AOK-Versicherten keine Anhaltspunkte, dass die Senkung der Brustkrebsmortalität durch die Teilnahme am

MSP nicht für AOK-Versicherte gelten würde bzw. der kassenbasierte Ansatz andere Ergebnisse gezeigt hätte, wenn die AOK nicht unterrepräsentiert gewesen wäre, d.h. von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist auszugehen.

5.2.2 Auswertungen im ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM

Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven, statistischen sowie weiterführenden Analysen basierend auf dem ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM beschrieben.

5.2.2.1 Deskriptive Analysen

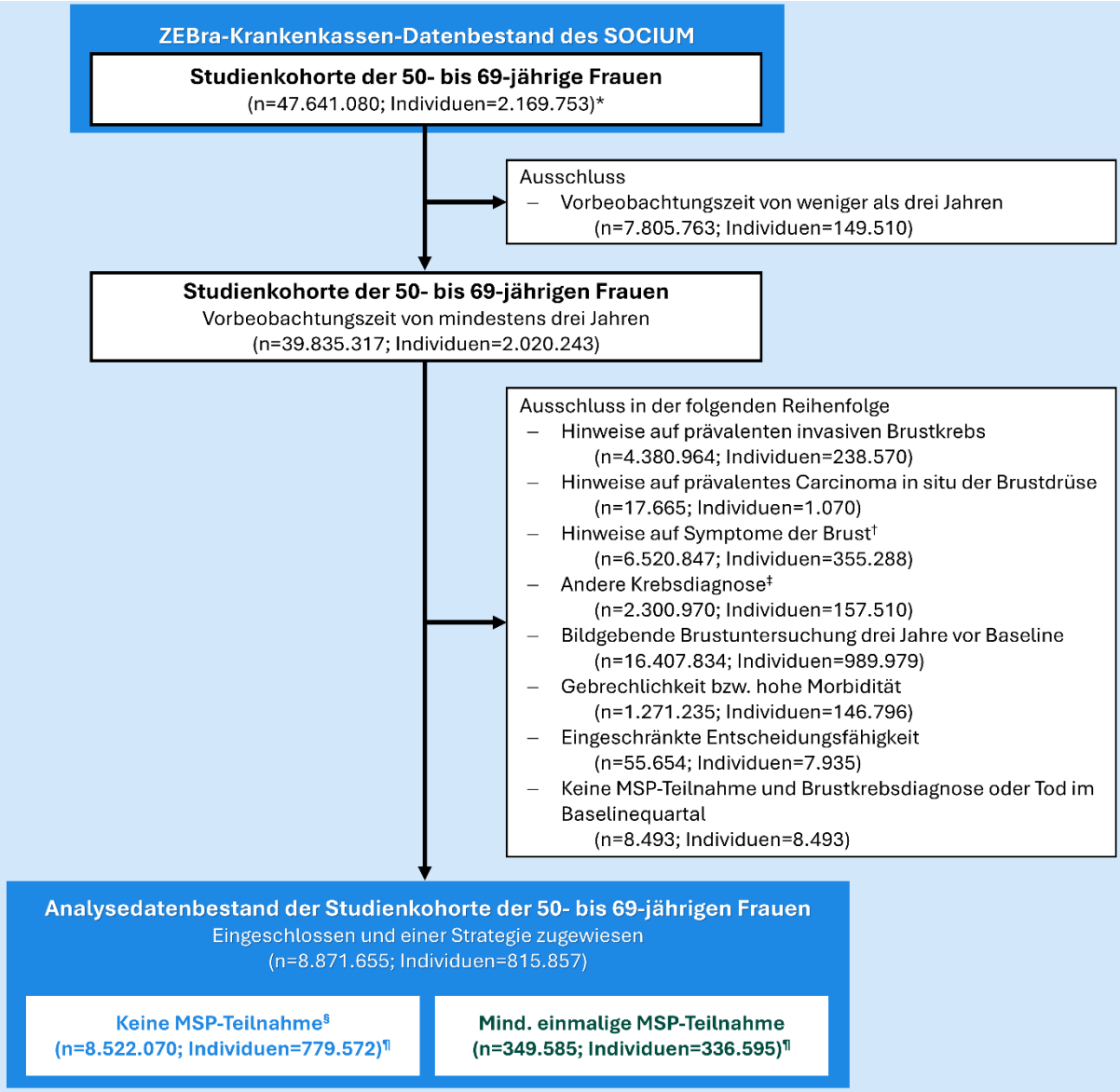
Die deskriptiven Analysen im ZEBra-BARMER-Datenbestand wurden analog zu den Analysen im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand (s. Kapitel 5.2.1.1) in den Studienkohorten der 50- bis 69-jährigen (s. Kapitel 5.2.2.1.1) und 50- bis 64-jährigen (s. Kapitel 5.2.2.1.2) Frauen zu Baseline durchgeführt. Sie umfassten jeweils die Selektion der Studienkohorte, die Kovariablen zu Baseline, und die Diagnosecharakteristika inzidenter Brustkrebsfälle.

5.2.2.1.1 Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven Analysen für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen beschrieben.

5.2.2.1.1.1 Selektion der Studienkohorte

Abbildung 5-13 zeigt die Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) sowie die Zuweisung zu den MSP-Teilnahme Strategien (s. Kapitel 5.1.2.2) für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. Die Anmerkungen zur Anzahl Frauen bzw. Anzahl Individuen gelten analog wie bei Abbildung 5-1 bereits erwähnt und in Kapitel 5.1.1 erklärt.



SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
* Die *Fallzahl* (*n*) gibt die Summe aller Frauen an, die potenziell einschlussberechtigt bzw. (teilweise mehrfach) in die Analysen eingeschlossen wurden (Kapitel 5.1.1). *Individuen* gibt die Anzahl der Frauen ohne Berücksichtigung des mehrfachen Einschlusses an.
† Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne das Ausschlusskriterium „Mammadysplasie“ durchgeführt.
‡ Um den Umfang der initialen Datensätze zu reduzieren wurde dieses Ausschlusskriterium abweichend von der Darstellung im Kapitel 5.1.2.1 bereits an dieser Stelle in der Hierarchie angewandt.
§ Welche Frauen im weiteren Verlauf die Kriterien der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ erfüllen, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (Kapitel 5.1.2.2).
¶ Die Anzahl der Individuen in den zugewiesenen Strategien ergibt die Summe nicht die Anzahl der Individuen, die in dem Analysedatenbestand der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen genannt ist, da eine Frau sowohl in Trials ohne als auch mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal eingeschlossen werden konnte (Kapitel 5.1.2.2).

Abbildung 5-13: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme".

Anhand des Alterskriteriums wurden initial 47.641.080 Frauen (Individuen=2.169.753) aufgegriffen, die zu Baseline zwischen 50 und 69 Jahre alt waren. Davon erfüllten 39.835.317 Frauen (Individuen=2.020.243) das Kriterium einer Vorbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren.

Die hierarchische Anwendung der weiteren Ausschlusskriterien in dieser Population führte zu folgenden Ausschlüssen: Ausschluss von a) 4.380.964 Frauen (Individuen= 238.570) mit Hinweisen auf prävalenten invasiven Brustkrebs, b) 17.665 Frauen (Individuen=1.070) mit Hinweisen auf ein prävalentes Carcinoma in situ der Brustdrüse, c) 6.520.847 Frauen (Individuen=355.288) mit Hinweisen auf Symptome in der Brust, d) 2.300.970 Frauen (Individuen=157.510) mit einer Diagnose für eine andere Krebserkrankung, e) 16.407.834 Frauen (Individuen=989.979) mit einer bildgebenden Brustuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline, f) 1.271.235 Frauen (Individuen=146.796) mit Hinweisen auf Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität, und g) 55.654 Frauen (Individuen= 7.935) mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit. Darüber hinaus wurden 8.493 Frauen (Individuen=8.493), die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber in diesem Quartal an Brustkrebs erkrankt oder verstorben sind, ausgeschlossen (s. Kapitel 5.1.2.1). Noch detailliertere Angaben zu der Anzahl Frauen, die über die einzelnen Kriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) ausgeschlossen wurden, beispielsweise innerhalb der Kategorie „bildgebende Brustuntersuchungen“, finden sich für beide Studienkohorten im Anhang H.

Somit wurden 8.871.655 Frauen (Individuen=815.857) in die Studie eingeschlossen und basierend auf der im Baselinequartal beobachteten MSP-Teilnahme einer Strategie zugewiesen. Insgesamt waren 8.522.070 Frauen (Individuen=779.572) in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“, und 349.585 Frauen (Individuen=336.595) in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. Welche Subgruppe der Frauen ohne MSP-Teilnahme im Baselinequartal im weiteren Verlauf die Kriterien für die Strategie „keine MSP-Teilnahme“ erfüllt, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (s. Kapitel 5.1.2.2).

Über alle emulierten Trials hinweg betrug die mediane Nachbeobachtungszeit bei Frauen ohne MSP-Teilnahme zu Baseline 4,1 Jahre (25 % Quantil: 2,4 Jahre; 75 % Quantil: 6,4 Jahre) und bei Frauen mit MSP-Teilnahme 6,3 Jahre (25 % Quantil: 4,0 Jahre; 75 % Quantil: 8,4 Jahre).

5.2.2.1.1.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung

Tabelle 5-22 zeigt die Verteilung der Kovariablen zu Baseline für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ für die gesamte Studienkohorte

(d.h. Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren zu Baseline) sowie die SMD vor Gewichtung (roh) und nach Gewichtung (gewichtet). Vor Gewichtung zeigten sich u.a. Unterschiede im Alter. Frauen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ waren zu Baseline im Mittel zwei Jahre älter als Frauen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (rohe SMD von -0,44) und hatten im Mittel eine längere Vorbeobachtungszeit (in der Tabelle 5-22 jeweils gerundet als 6 Jahre dargestellt; rohe SMD von -0,34). Außerdem zeigten sich vor Gewichtung Unterschiede in der sozioökonomischen Deprivation für die Kategorie „niedrige sozioökonomische Deprivation“, mit einem höheren Anteil in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (rohe SMD von -0,10). Die größten Unterschiede zwischen den MSP-Teilnahme Strategien vor Gewichtung zeigten sich in einer höheren Inanspruchnahme aller sonstigen präventiven Leistungen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (rohe SMD von 0,18 bis 0,72) für die Inanspruchnahme der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, der Hautkrebsfrüherkennung, des Stuhlbluttests, des allgemeinen Gesundheits-Checkups und der Grippeschutzimpfung. Dabei war der Unterschied für die Inanspruchnahme der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung mit einer rohen SMD von 0,72 am größten.

Darüber hinaus war zu Baseline vor Gewichtung die Inanspruchnahme der folgenden Kovariablen unbalanciert: menopausale Hormontherapie (höhere Inanspruchnahme in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,19), Anzahl Arzneimittel (höhere Anzahl an Arzneimitteln in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,15), Therapie einer Schilddrüsenunterfunktion (höhere Inanspruchnahme in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ mit einer rohen SMD von 0,10).

Alle anderen Kovariablen (d.h. Komorbiditäten, Verhaltens- bzw. Lebensstilfaktoren, falsch-positiver Befund bei der bildgebenden Untersuchung der Brust vor Baseline sowie Vorliegen eines Codes für Brustkrebs in der Familienanamnese) waren bereits vor der Gewichtung balanciert. Insgesamt waren nach der Gewichtung alle Kovariablen zu Baseline inkl. des Alters (gewichtete SMD: 0,09) zwischen den MSP-Teilnahme Strategien balanciert (d.h. gewichtete SMD im Intervall [-0,1; 0,1]).

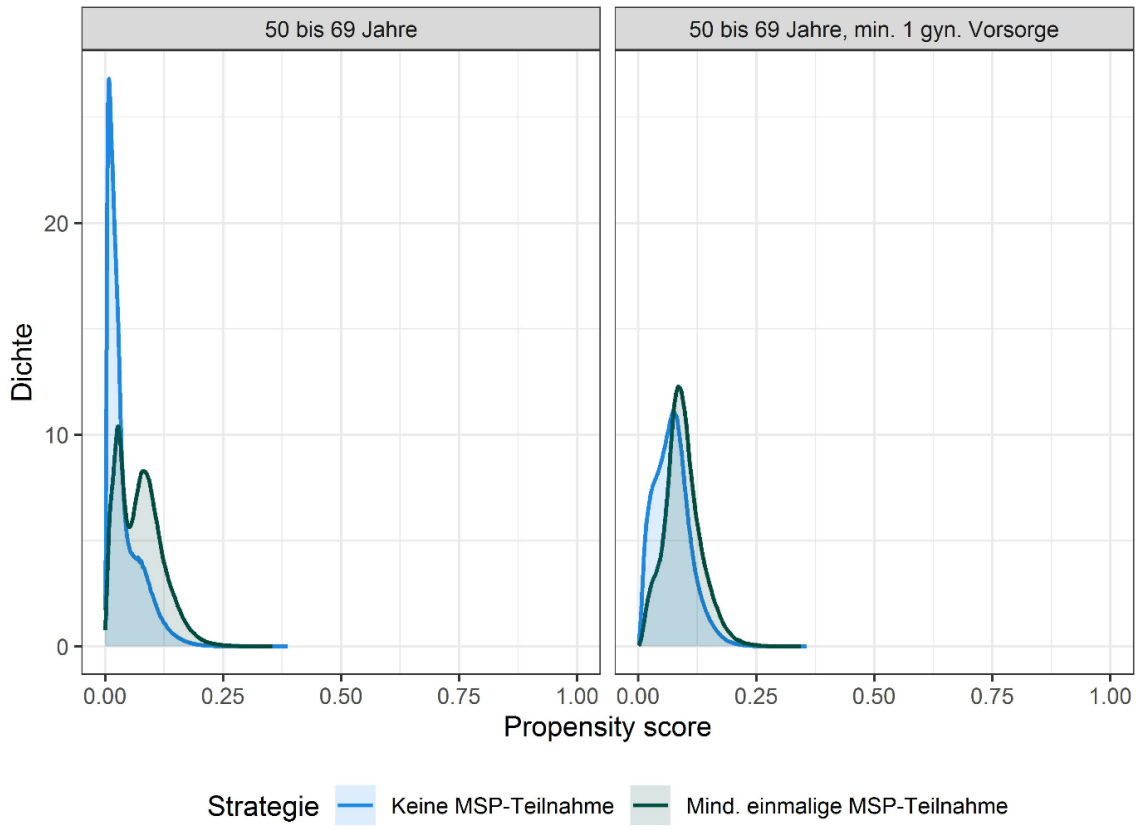
Tabelle 5-22: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung.

	MSP-Teilnahme Strategien				SMD	
	Keine Teilnahme		Mind. einmalige Teilnahme			
Kovariablen	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Roh**	**Gewichtet**
Alter zu Baseline *[Mittelwert in Jahren]*	58	34	56	32	-0,44	0,09
Verfügbare Vorbeobachtungszeit* *[Mittelwert in Jahren]*	6	5	6	4	-0,34	0,03
Sozioökonomische Deprivation *[Anteil]*						
Unbekannt oder hohe sozioökonomische Deprivation	0,17	0,14	0,20	0,16	0,07	-0,01
Mittlere sozioökonomische Deprivation	0,61	0,24	0,62	0,24	0,02	0,00
Niedrige sozioökonomische Deprivation	0,22	0,17	0,18	0,15	-0,10	0,00
Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen *[Anteil]*						
Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	0,36	0,23	0,70	0,21	0,72	0,00
Hautkrebsfrüherkennung	0,24	0,18	0,32	0,22	0,18	0,04
Allgemeiner Gesundheits-Checkup	0,46	0,25	0,57	0,25	0,23	0,06
Früherkennungskoloskopie	0,02	0,02	0,03	0,03	0,10	0,02
Untersuchung auf Blut im Stuhl	0,18	0,15	0,31	0,22	0,32	-0,01
Grippeschutzimpfung	0,17	0,14	0,27	0,20	0,25	0,03
Menopausale Hormontherapie *[Anteil]*	0,07	0,06	0,12	0,11	0,19	0,01
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität *[Anteil]*						
Akuter hämorrhagischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00
Akuter ischämischer Schlaganfall	0,01	0,01	0,00	0,00	-0,02	0,01
Akuter Myokardinfarkt	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,01
Koronare Herzkrankheit	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,03
Herzinsuffizienz	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,03	0,02
Therapie mit Antikoagulantien	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	0,01
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	0,02	0,02	0,02	0,02	-0,02	0,03
Bluthochdrucktherapie	0,31	0,21	0,32	0,22	0,02	0,05
Therapie mit Cholesterinsenkern	0,07	0,07	0,07	0,07	0,01	0,04
Medikamentös therapierter Diabetes	0,05	0,05	0,05	0,04	-0,03	0,02
Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
(Bronchiales) Asthma	0,08	0,08	0,10	0,09	0,05	0,03
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0,06	0,05	0,05	0,05	0,00	0,04

Kovariablen	MSP-Teilnahme Strategien: Keine Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Keine Teilnahme – Varianz	Mind. einmalige Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Mind. einmalige Teilnahme – Varianz	SMD – Roh	SMD – Gewichtet
Lebererkrankungen inkl. chronischer Virushepatitiden	0,07	0,07	0,07	0,07	0,00	0,03
Schwere Lebererkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Terminale Nierenerkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00
Anämie	0,03	0,03	0,05	0,04	0,06	0,01
Medikamentös therapierte Depression	0,04	0,03	0,04	0,04	0,03	0,02
Therapie mit Antipsychotika	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,01
Psychische Erkrankung	0,03	0,03	0,03	0,03	-0,01	0,01
Therapie mit Immunsuppressiva	0,03	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02
Therapie mit Opioiden	0,04	0,04	0,05	0,05	0,03	0,02
Medikamentöse Therapie für Osteoporose	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Fraktur	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,00
Hemiplegie	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,01
Hepatitis B oder Hepatitis C*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HIV-Therapie*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Krankheitsunspezifische Variablen für Morbidität *[Mittelwert]*						
Anzahl Arzneimittel	2,00	4,00	2,00	4,00	0,15	0,07
Tage mit teil- oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt	1,00	5,00	1,00	6,00	0,06	0,03
Sonstige Indikatoren für Inanspruchnahme des Gesundheitssystems *[Anteil]*						
Medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion	0,10	0,09	0,13	0,12	0,10	0,03
ICD-10-Code für Glaukomdiagnose	0,09	0,08	0,10	0,09	0,05	0,02
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren *[Anteil]*						
Tabakabhängigkeit	0,12	0,11	0,11	0,10	-0,03	0,03
Alkoholabhängigkeit	0,04	0,03	0,02	0,02	-0,08	0,02
Drogenmissbrauch	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,04	0,02
Übergewicht/Adipositas	0,21	0,16	0,24	0,18	0,07	0,04
Falsch-positiver Befund bei bildgebender Brustuntersuchung (vor Baseline) *[Anteil]*	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,02
ICD-10-Code für Brustkrebs in der Familienanamnese *[Anteil]*	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04	0,02

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
* Nicht im Gewichtungsmodell (s. Kapitel 5.1.4.2.1) berücksichtigt.

Zusätzlich zur Balance der Kovariablen zu Baseline nach Anwendung von Adjustierungsgewichten wurde auch die Verteilung der geschätzten Propensity Scores zwischen den MSP-Teilnahme Strategien verglichen. Dieser Vergleich ist in Abbildung 5-14 für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen sowohl für die gesamte Studienpopulation (links) als auch für die eingeschränkte Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (rechts) dargestellt. Die Verteilungen der Propensity Scores unterschieden sich zwar zwischen den beiden MSP-Teilnahme Strategien, aber die Propensity Scores beider Gruppen erstreckten sich über den gleichen Wertebereich, womit sich keine Hinweise auf eine Verletzung der statistischen Annahmen ergaben. Nach Einschränkung auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung zeigte sich eine unimodale Verteilung und die Überlappung der Propensity Score-Verteilungen war noch ausgeprägter, d.h. das Ziel einer weiteren Angleichung der MSP-Teilnahme Strategien bzgl. der Kovariablenbalance wurde durch diese Restriktion erreicht.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-14: Propensity Score-Verteilung für die Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline.

5.2.2.1.1.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle

Tabelle 5-23 zeigt die Verteilung des Stadiums, des Rezeptorstatus und des Detektionsmodus bei inzidenten Brustkrebsfällen, d.h. Brustkrebserkrankungen, die während der Nachbeobachtungszeit in der Studienkohorte aufgetreten sind und durch den beschriebenen Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.2) als sicher inzident klassifiziert wurden. Die Charakteristika sind für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ für ausgewählte Altersgruppen (52 bis 53 Jahre und 63 bis 64 Jahre bei Diagnose) dargestellt.

Tabelle 5-23: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (50- bis 69-jährige Frauen).

	MSP-Teilnahme Strategien			
	Keine Teilnahme		Mind. einmalige Teilnahme	
Charakteristika	**52 bis 53 Jahre**	**62 bis 63 Jahre**	**52 bis 53 Jahre**	**62 bis 63 Jahre**
Anzahl Brustkrebsfälle	3.516	6.475	708	542
Stadium				
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	2.469 (70,2 %)	4.259 (65,8 %)	561 (79,2 %)	440 (81,2 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	747 (21,2 %)	1.378 (21,3 %)	109 (15,4 %)	81 (14,9 %)
Fernmetastasen	300 (8,5 %)	838 (12,9 %)	38 (5,4 %)	21 (3,9 %)
Rezeptorstatus				
HR positiv, HER2 negativ	2.270 (64,6 %)	4.142 (64,0 %)	516 (72,9 %)	394 (72,7 %)
HR positiv, HER2 positiv	440 (12,5 %)	600 (9,3 %)	66 (9,3 %)	47 (8,7 %)
HR negativ, HER2 positiv	183 (5,2 %)	646 (10,0 %)	35 (4,9 %)	20 (3,7 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	623 (17,7 %)	1.087 (16,8 %)	91 (12,9 %)	81 (14,9 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus*	2.710 (77,1 %)	4.742 (73,2 %)	582 (82,2 %)	441 (81,4 %)
Detektionsmodus				
Im Screening entdeckt	N/A	N/A	489 (69,1 %)	403 (74,4 %)
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	N/A	N/A	169 (23,9 %)	88 (16,2 %)
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	N/A	N/A	50 (7,1 %)	51 (9,4 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

In beiden Altersgruppen hatten Frauen mit inzidentem Brustkrebs in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ häufiger Fernmetastasen bei Diagnose wie Frauen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (8,5 % und 12,9 % vs. 5,4 % und 3,9 %). Ein positiver

Hormonrezeptorstatus war häufiger in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (82,2 % und 81,4 % vs. 77,1 % und 73,2 %). In der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ wurden bei den 52- bis 53-jährigen Brustkrebsfällen 69,1 % im Screening entdeckt. Bei den 62- bis 63-jährigen Brustkrebsfällen betrug dieser Anteil 74,4 %.

5.2.2.1.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre zu Baseline

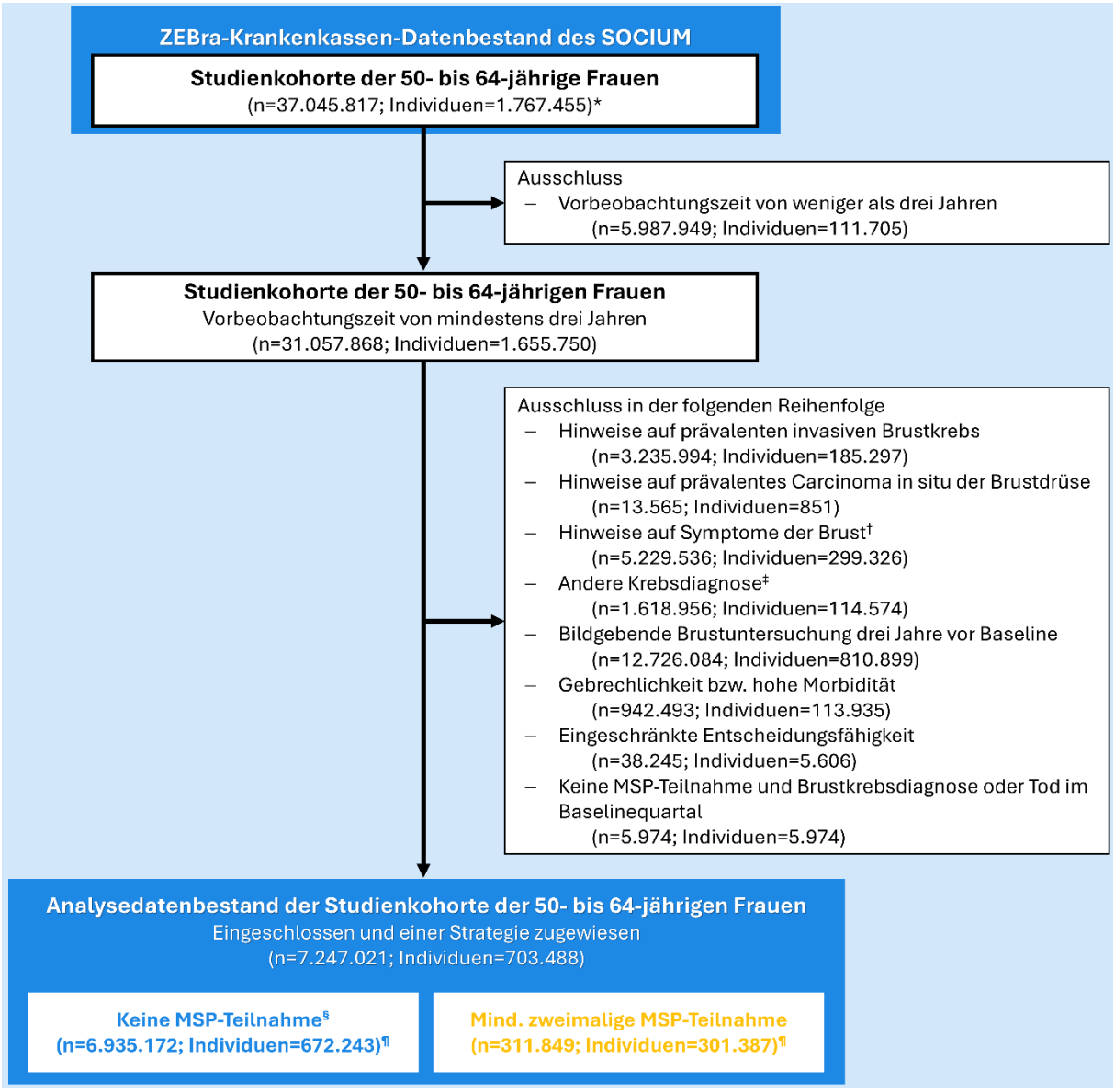
Nachfolgend sind die Ergebnisse der deskriptiven Analysen für die Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen beschrieben. Die Studienkohorte diente zum Vergleich der Strategien „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, d.h. die Ergebnisse beziehen sich auf diesen Vergleich.

5.2.2.1.2.1 Selektion der Studienkohorte

Abbildung 5-15 zeigt die Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline basierend auf den definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 5.1.2.1) sowie die Zuweisung zu den MSP-Teilnahme Strategien (s. Kapitel 5.1.2.2). Die Anmerkungen zur Anzahl Frauen bzw. Anzahl Individuen gelten analog wie bei Abbildung 5-2 erwähnt und in Kapitel 5.1.1 erklärt.

Anhand des Alterskriteriums wurden initial 37.045.817 Frauen (Individuen=1.767.455) aufgegriffen, die zu Baseline zwischen 50 und 64 Jahre alt waren. Davon erfüllten 31.057.868 Frauen (Individuen=1.655.750) das Kriterium einer Vorbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren. Die hierarchische Anwendung der weiteren Ausschlusskriterien in dieser Population führte zu folgenden Ausschlüssen: a) Ausschluss von 3.235.994 Frauen (Individuen=185.297) mit Hinweisen auf prävalenten invasiven Brustkrebs, b) 13.565 Frauen (Individuen=851) mit Hinweisen auf ein prävalentes Carcinoma in situ der Brustdrüse, c) 5.229.536 Frauen (Individuen=299.326) mit Hinweisen auf Symptome in der Brust, d) 1.618.956 Frauen (Individuen=114.574) mit einer Diagnose für eine andere Krebserkrankung, e) 12.726.084 Frauen (Individuen=810.899) mit einer bildgebenden Brustuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline, f) 942.493 Frauen (Individuen= 113.935) mit Hinweisen auf Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität, und g) 38.245 Frauen (Individuen=5.606) mit Hinweisen auf eine eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit.

Darüber hinaus wurden 5.974 Frauen (Individuen=5.974), die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber in diesem Quartal an Brustkrebs erkrankt oder verstorben sind, ausgeschlossen (s. Kapitel 5.1.2.1).



SOCIUM = SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen

* Die *Fallzahl (n)* gibt die Summe aller Frauen an, die potenziell einschlussberechtigt bzw. (teilweise mehrfach) in die Analysen eingeschlossen wurden (Kapitel 5.1.1). *Individuen* gibt die Anzahl der Frauen ohne Berücksichtigung des mehrfachen Einschlusses an.

† Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne das Ausschlusskriterium „Mammadysplasie" durchgeführt.

‡ Um den Umfang der initialen Datensätze zu reduzieren wurde dieses Ausschlusskriterium abweichend von der Darstellung im Kapitel 5.1.2.1 bereits an dieser Stelle in der Hierarchie angewandt.

§ Welche Frauen im weiteren Verlauf die Kriterien der Strategie „keine MSP-Teilnahme" bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme" erfüllen, entschied sich erst durch das MSP-Teilnahmeverhalten nach Baseline (Kapitel 5.1.2.2).

¶ Die Anzahl der Individuen in den zugewiesenen Strategien ergibt die Summe nicht die Anzahl der Individuen, die in dem Analysedatenbestand der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen genannt ist, da eine Frau sowohl in Trials ohne als auch mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal eingeschlossen werden konnte (Kapitel 5.1.2.2).

Abbildung 5-15: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme" vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme".

Somit wurden 7.247.021 Frauen (Individuen=703.488) in die Studie eingeschlossen und basierend auf der im Baselinequartal beobachteten MSP-Teilnahme einer Strategie zugewiesen. Insgesamt waren 6.935.172 Frauen (Individuen=672.243) in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“, und 311.849 Frauen (Individuen=301.387) nahmen im Baselinequartal am MSP teil. Welche Subgruppe der Frauen ohne bzw. mit MSP-Teilnahme im Baselinequartal im weiteren Verlauf die Kriterien für die Strategie „keine MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ erfüllt, entschied sich erst durch das Teilnahmeverhalten nach Baseline (s. Kapitel 5.1.2.2).

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ 4,0 Jahre (25 % Quantil: 2,2 Jahre; 75 % Quantil: 6,3 Jahre) und in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ 6,3 Jahre (25 % Quantil: 4,0 Jahre; 75 % Quantil: 8,3 Jahre).

5.2.2.1.2.2 Verteilung der Kovariablen zu Baseline vor und nach Gewichtung

Tabelle 5-24 zeigt die Verteilung der Kovariablen zu Baseline für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ für die Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie die SMD vor Gewichtung (roh) und nach Gewichtung (gewichtet). Auch in dieser Studienkohorte zeigten sich vor Gewichtung in nahezu gleichem Ausmaß die Unterschiede zwischen den beiden MSP-Teilnahme Strategien, die bereits für die Studienkohorte der Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren beschrieben wurden, beispielsweise in Bezug auf das Alter zu Baseline, die sozioökonomische Deprivation, die Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen und der menopausalen Hormontherapie. Alle anderen Kovariablen (d.h. Komorbiditäten, Verhaltens- bzw. Lebensstilfaktoren, falsch-positiver Befund bei der bildgebenden Untersuchung der Brust vor Baseline sowie Vorliegen eines Codes für Brustkrebs in der Familienanamnese) waren auch in dieser Studienkohorte bereits vor der Gewichtung balanciert. Insgesamt waren auch in dieser Studienkohorte nach der Gewichtung alle Kovariablen zu Baseline inkl. des Alters (gewichtete SMD: 0,09) zwischen den MSP-Teilnahme Strategien balanciert (d.h. gewichtete SMD im Intervall [-0,1; 0,1]).

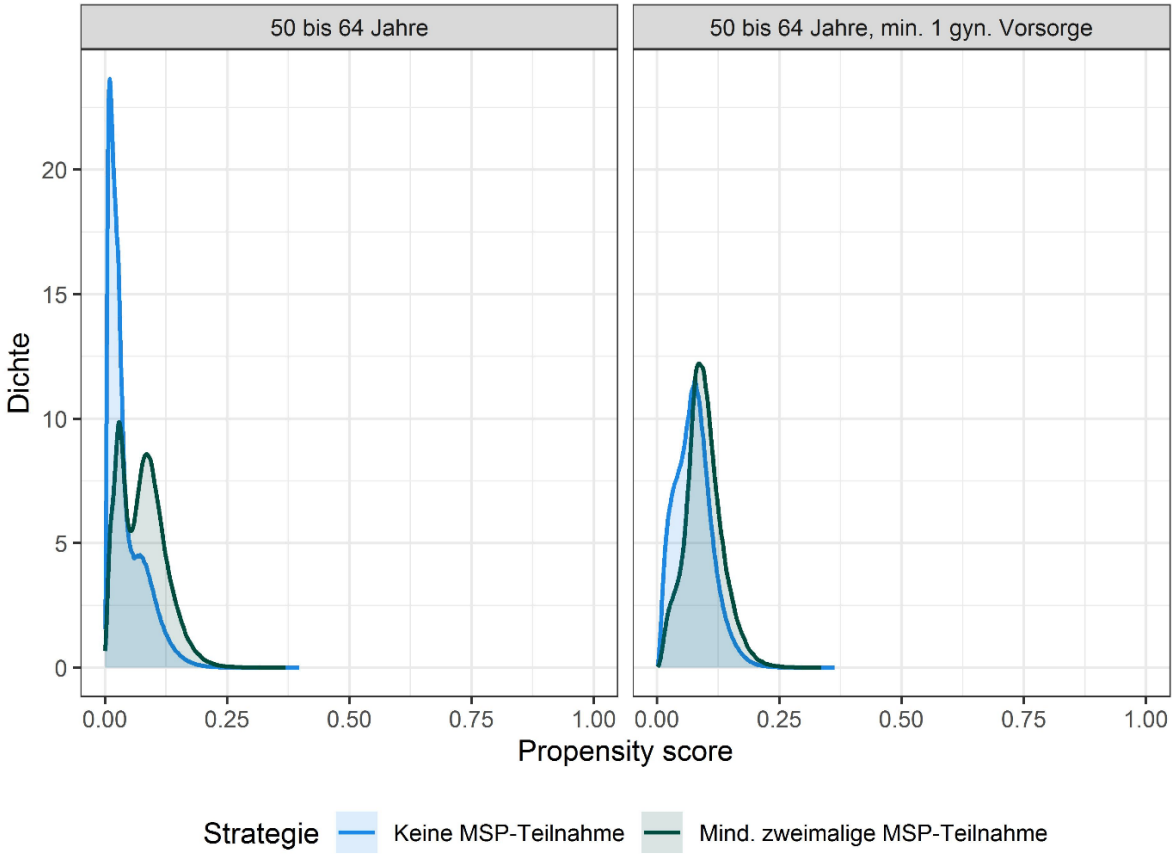
Tabelle 5-24: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung.

	MSP-Teilnahme Strategien				SMD	
	Keine Teilnahme		Mind. zweimalige Teilnahme			
Kovariablen	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Mittelwert/ Anteil**	**Varianz**	**Roh**	**Gewichtet**
Alter zu Baseline *[Mittelwert in Jahren]*	56	20	54	19	-0,43	0,09
Verfügbare Vorbeobachtungszeit* *[Mittelwert in Jahren]*	6	5	6	4	-0,30	0,04
Sozioökonomische Deprivation *[Anteil]*						
Unbekannt oder hohe sozioökonomische Deprivation	0,17	0,14	0,19	0,16	0,06	0,00
Mittlere sozioökonomische Deprivation	0,61	0,24	0,63	0,23	0,02	0,00
Niedrige sozioökonomische Deprivation	0,22	0,17	0,18	0,15	-0,09	0,00
Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen *[Anteil]*						
Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung	0,39	0,24	0,72	0,20	0,70	0,00
Hautkrebsfrüherkennung	0,24	0,18	0,32	0,22	0,19	0,04
Allgemeiner Gesundheits-Checkup	0,45	0,25	0,56	0,25	0,23	0,06
Früherkennungskoloskopie	0,01	0,01	0,03	0,03	0,08	0,02
Untersuchung auf Blut im Stuhl	0,18	0,15	0,31	0,21	0,30	-0,01
Grippeschutzimpfung	0,15	0,13	0,25	0,19	0,25	0,02
Menopausale Hormontherapie *[Anteil]*	0,07	0,06	0,12	0,11	0,18	0,01
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität *[Anteil]*						
Akuter hämorrhagischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,00
Akuter ischämischer Schlaganfall	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Akuter Myokardinfarkt	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,01
Koronare Herzkrankheit	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00	0,03
Herzinsuffizienz	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,01
Therapie mit Antikoagulantien	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01
Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,02	0,02
Bluthochdrucktherapie	0,27	0,20	0,29	0,21	0,04	0,04
Therapie mit Cholesterinsenkern	0,05	0,05	0,06	0,06	0,02	0,04
Medikamentös therapierter Diabetes	0,04	0,04	0,04	0,04	-0,02	0,02
Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
(Bronchiales) Asthma	0,09	0,08	0,10	0,09	0,05	0,02
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	0,03

Kovariablen	MSP-Teilnahme Strategien: Keine Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Keine Teilnahme – Varianz	Mind. zweimalige Teilnahme – Mittelwert/ Anteil	Mind. zweimalige Teilnahme – Varianz	SMD – Roh	SMD – Gewichtet
Lebererkrankungen inkl. chronischer Virushepatitiden	0,07	0,06	0,07	0,06	0,01	0,03
Schwere Lebererkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Terminale Nierenerkrankung	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,01	0,01
Anämie	0,04	0,03	0,05	0,04	0,06	0,01
Medikamentös therapierte Depression	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03
Therapie mit Antipsychotika	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,00
Psychische Erkrankung	0,03	0,03	0,03	0,03	-0,02	0,01
Therapie mit Immunsuppressiva	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02
Therapie mit Opioiden	0,04	0,04	0,05	0,04	0,03	0,02
Medikamentöse Therapie für Osteoporose	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
Fraktur	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,02	0,01
Hemiplegie	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,02	0,01
Hepatitis B oder Hepatitis C*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HIV-Therapie*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Krankheitsunspezifische Variablen für Morbidität *[Mittelwert]*						
Anzahl Arzneimittel	2,00	4,00	2,00	3,00	0,16	0,07
Tage mit teil- oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt	0,00	4,00	1,00	5,00	0,06	0,03
Sonstige Indikatoren für Inanspruchnahme des Gesundheitssystems *[Anteil]*						
Medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion	0,10	0,09	0,13	0,11	0,10	0,03
ICD-10-Code für Glaukomdiagnose	0,08	0,07	0,09	0,08	0,06	0,02
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren *[Anteil]*						
Tabakabhängigkeit	0,13	0,11	0,12	0,10	-0,03	0,04
Alkoholabhängigkeit	0,04	0,04	0,02	0,02	-0,08	0,02
Drogenmissbrauch	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,04	0,02
Übergewicht/Adipositas	0,20	0,16	0,23	0,18	0,08	0,04
Falsch-positiver Befund bei bildgebender Brustuntersuchung (vor Baseline) *[Anteil]*	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02
ICD-10-Code für Brustkrebs in der Familienanamnese *[Anteil]*	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04	0,01

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
* Nicht im Gewichtungsmodell (s. Kapitel 5.1.4.2.1) berücksichtigt.

Wie in Abbildung 5-16 dargestellt, waren die Propensity Score-Verteilungen in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen nahezu identisch zu den Verteilungen, die in der gesamten Studienpopulation (50- bis 69-jährige Frauen; s. Kapitel 5.2.2.1.1.2) beobachtet wurden (s. Abbildung 5-14).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-16: Propensity Score-Verteilung für die Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline.

5.2.2.1.2.3 Verteilung der Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle

Tabelle 5-25 zeigt die Verteilung des Stadiums, des Rezeptorstatus und des Detektionsmodus bei inzidenten Brustkrebsfällen, d.h. Brustkrebserkrankungen, die während der Nachbeobachtungszeit in der Studienkohorte aufgetreten sind und durch den beschriebenen Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.2) als sicher inzident klassifiziert wurden. Da in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ frühestens im Alter von 54 Jahren zensiert wird (s. Kapitel 5.1.2.2) und die Brustkrebsfälle im Alter von 52 bis 53 Jahren

daher mit den Brustkrebsfällen aus der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ identisch sind, sind hier nur die Brustkrebsfälle im Alter von 62 bis 63 Jahren dargestellt, deren MSP-Teilnahmeverhalten während der Nachbeobachtungszeit der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ entsprach.

Frauen mit inzidentem Brustkrebs hatten in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ etwa dreimal so häufig Fernmetastasen bei Diagnose wie Frauen in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ (12,9 % vs. 3,8 %). Ein positiver Hormonrezeptorstatus war häufiger in der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (81,4 % vs. 73,2 %). In der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ wurden bei den 62- bis 63-jährigen Brustkrebsfällen 75,4 % im Screening entdeckt.

Tabelle 5-25: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme" (50- bis 64-jährige Frauen).

	MSP-Teilnahme Strategien	
Charakteristika	**Keine Teilnahme**	**Mind. zweimalige Teilnahme**
Anzahl Brustkrebsfälle	6.475	528
Stadium		
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	4.259 (65,8 %)	430 (81,4 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	1.378 (21,3 %)	78 (14,8 %)
Fernmetastasen	838 (12,9 %)	20 (3,8 %)
Rezeptorstatus*		
HR positiv, HER2 negativ	4.142 (64,0 %)	385 (72,9 %)
HR positiv, HER2 positiv	600 (9,3 %)	45 (8,5 %)
HR negativ, HER2 positiv	646 (10,0 %)	19 (3,6 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	1.087 (16,8 %)	79 (15,0 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus*	4.742 (73,2 %)	441 (81,4 %)
Detektionsmodus		
Im Screening entdeckt	N/A	398 (75,4 %)
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	N/A	88 (16,7 %)
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	N/A	42 (8,0 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

5.2.2.2 Statistische Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“

Nachfolgend sind die Ergebnisse aus den statistischen Analysen des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität basierend auf den Datenbeständen des SOCIUM beschrieben.

5.2.2.2.1 Studienkohorte 50 bis 69 Jahre

Tabelle 5-26 gibt einen Überblick über die jeweilige Häufigkeit des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ und den Punktschätzer für die unterschiedlichen Analysen in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (Vergleich der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“). Wie in Kapitel 5.1.4.2 erläutert, unterscheiden sich die dargestellten Analysen in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung.

Tabelle 5-26: Punktschätzer und Konfidenzintervall der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2).

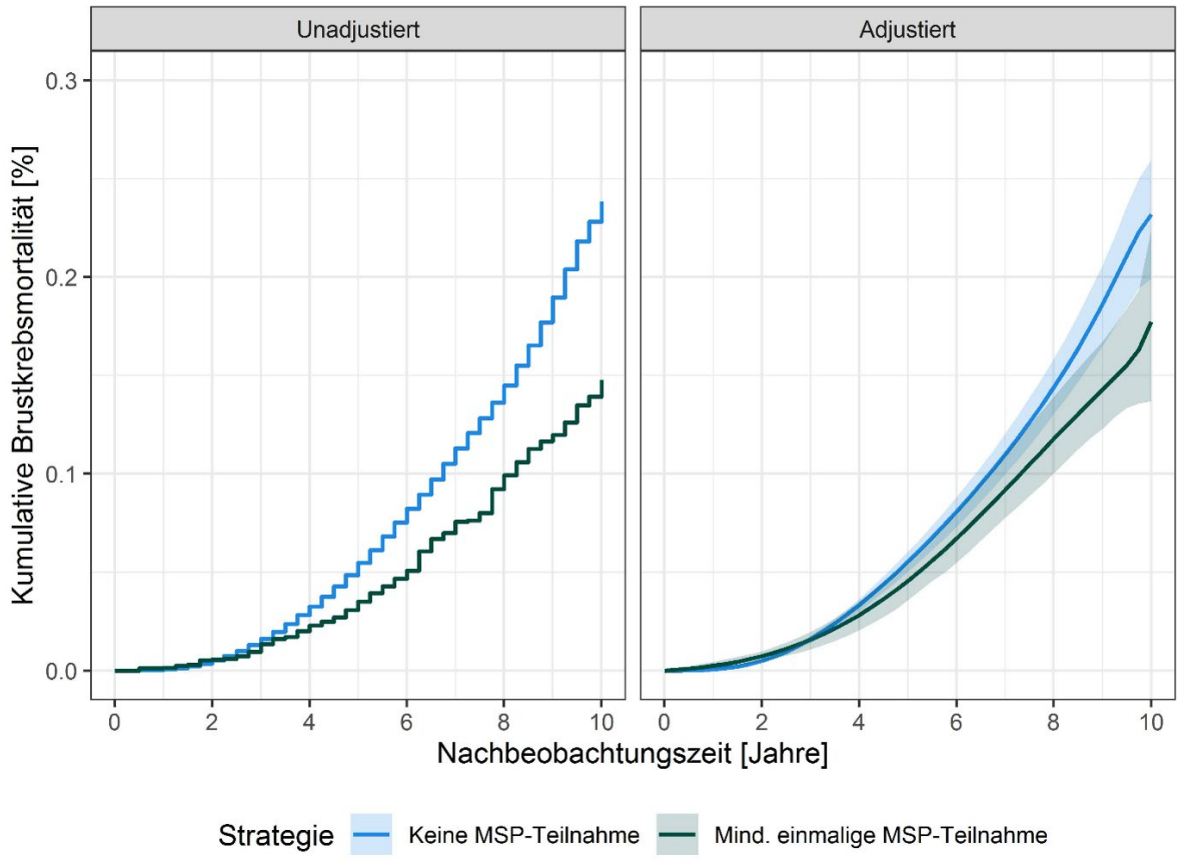
Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 69 Jahre zu Baseline (Hauptanalyse)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=8.522.070)	5.081	1.848.983	256.239	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=349.585)	232	0	6.035	0,62	0,76 (95 % KI: 0,59 bis 0,99)
50 bis 69 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline†					
Keine MSP-Teilnahme (n=3.066.279)	1.081	1.172.868	37.653	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=244.662)	124	0	3.155	0,52	0,52 (95 % KI: 0,37 bis 0,69)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).
† Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT; Kovariablenverteilung entspricht der Population der MSP-Teilnehmerinnen; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

Die Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen zu Baseline ist in Abbildung 5-17 für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-

Teilnahme“ dargestellt. Am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit betrug das adjustierte relative Risiko an Brustkrebs zu versterben 0,76 (95 % Konfidenzintervall: 0,59 bis 0,99), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 24 % entspricht.

Aus der Sensitivitätsanalyse, bei der die Vorbeobachtungszeit im ZEBra-BARMER-Datenbestand um ein Jahr verkürzt wurde (s. Kapitel 5.1.3), ergab sich ein adjustiertes Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,80, was einer Reduktion des Risikos von 20 % entspricht.

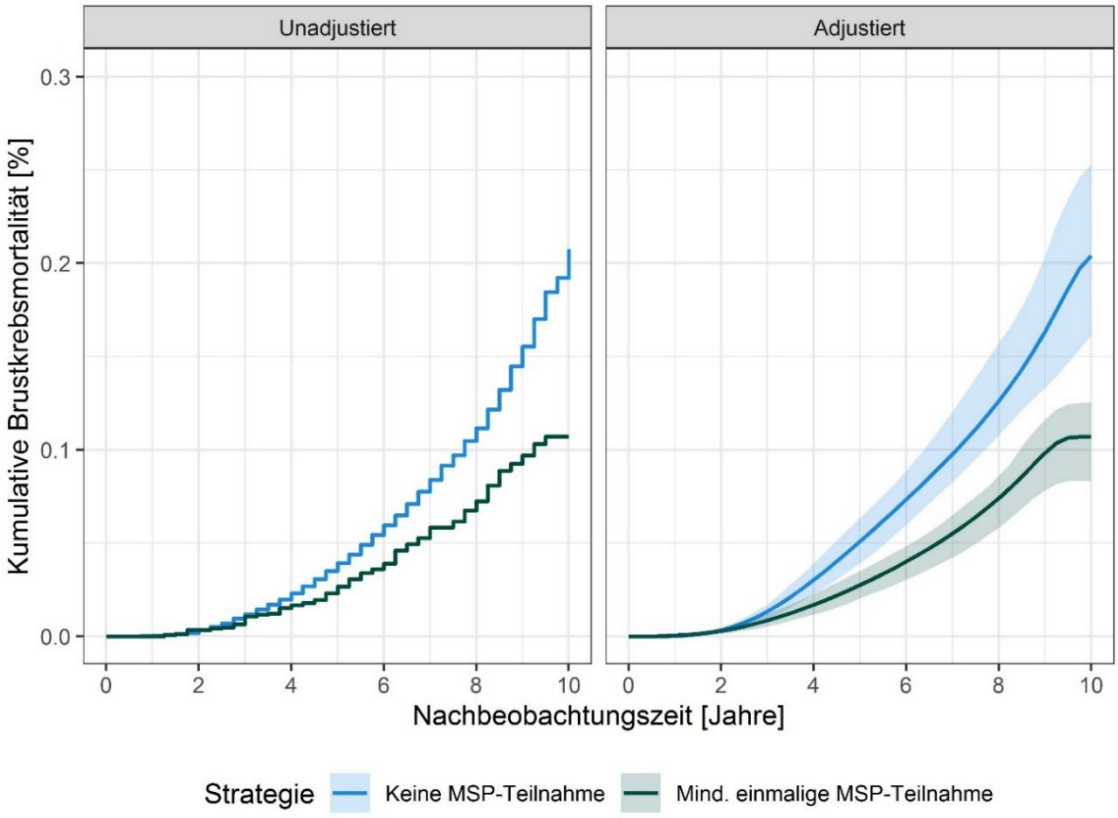


MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-17: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-22).

Nach Einschränkung der Studienkohorte auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (s. Kapitel 5.1.4.2) ergab sich ein adjustiertes Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,52 (95 % Konfidenzintervall: 0,37 bis 0,69) für den Vergleich der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter

Behandelten, ATT), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 48 % entspricht. Die kumulative Brustkrebsmortalität in den beiden MSP-Teilnahme Strategien während der Nachbeobachtungszeit ist in Abbildung 5-18 dargestellt.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-18: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in der Subgruppe der Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vor Baseline in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-22).

5.2.2.2.2 Studienkohorte 50 bis 64 Jahre

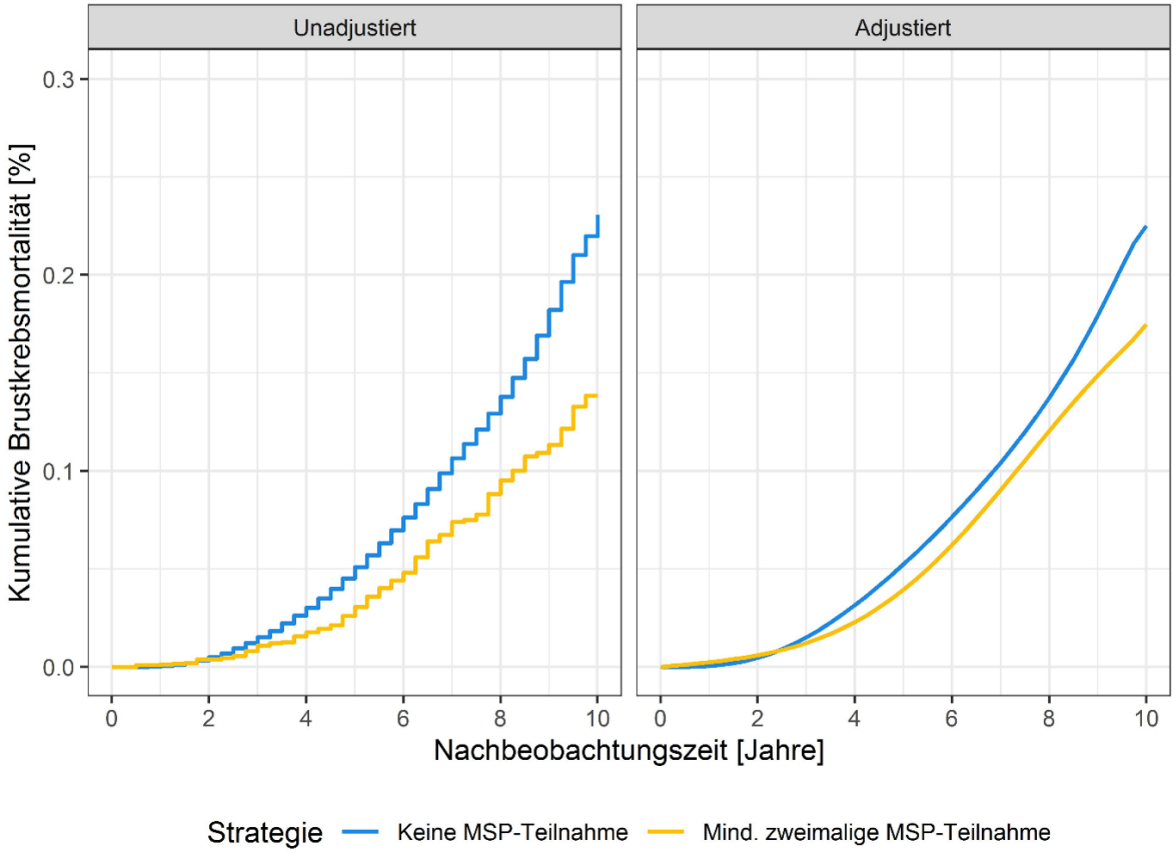
Tabelle 5-27 gibt einen Überblick über die jeweilige Häufigkeit des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ und der Punktschätzer für die unterschiedlichen Analysen in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen (Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“). Wie in Kapitel 5.1.4.2 erläutert, unterscheiden sich die dargestellten Analysen in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung.

Tabelle 5-27: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich den Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (Hauptanalyse in der gesamten Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung) und die statistische Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2).

Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 64 Jahre zu Baseline (Hauptanalyse)*					
Keine MSP-Teilnahme (n=6.935.172)	3.783	1.696.922	167.553	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=311.849)	175	31.976	4.006	0,60	0,78
50 bis 64 Jahre zu Baseline und mind. eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline†					
Keine MSP-Teilnahme (n=2.697.909)	850	1.098.854	26.121	(Ref.)	(Ref.)
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=223.660)	98	18.800	2.211	0,54	0,53

Direkter Effekt: Tod durch andere Ursachen wird im statistischen Modell als Zensierung behandelt (s. Kapitel 5.1.4.2.2).
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population, s. Kapitel 5.1.4.2.1).
† Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT; Kovariablenverteilung entspricht der Population der MSP-Teilnehmerinnen; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

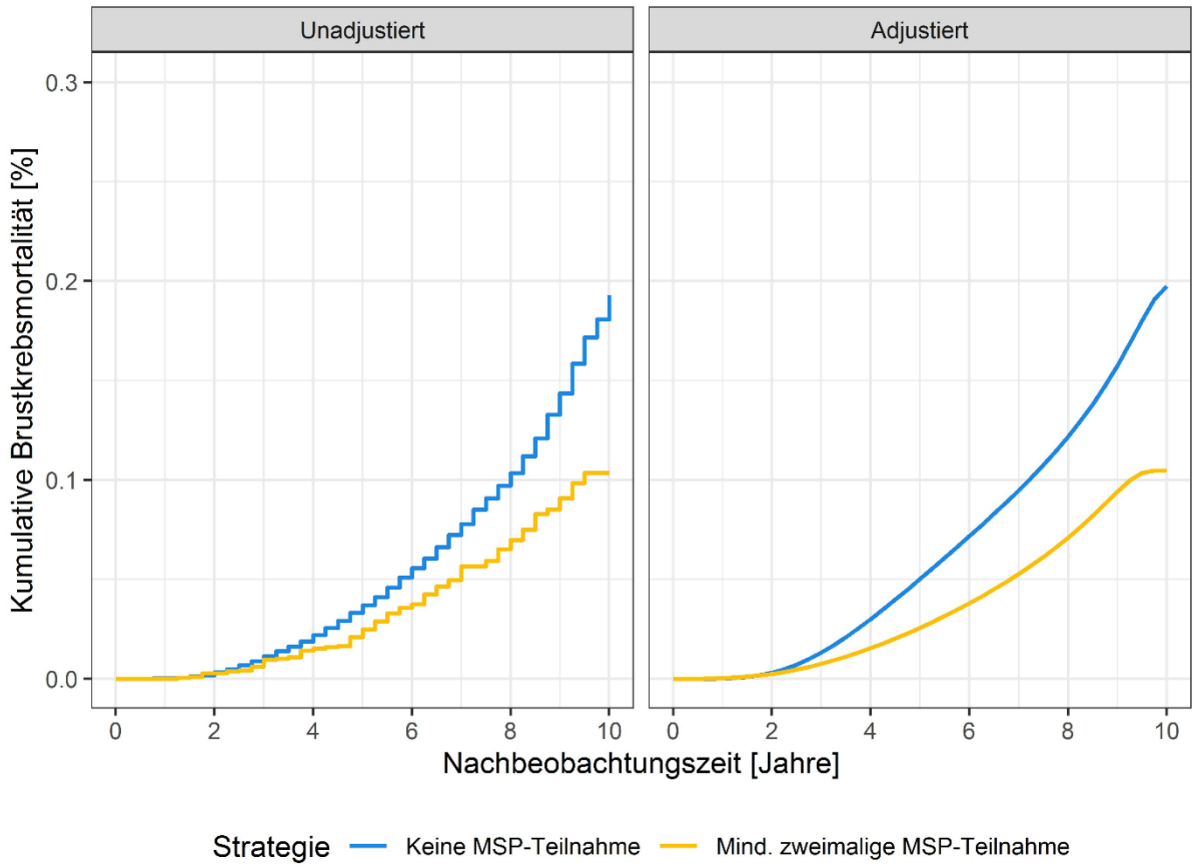
Die Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ist in Abbildung 5-19 dargestellt. Hier ergab sich am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,78. Verglichen mit der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ war das Risiko damit unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ um 22 % reduziert.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-19: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-24).

Nach Einschränkung der Studienkohorte auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline (s. Kapitel 5.1.4.2) ergab sich ein adjustiertes Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,53 für den Vergleich der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT), was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ von 47 % entspricht (s. Abbildung 5-20).



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 5-20: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung und den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-24).

5.2.2.2.3 Studienkohorte 50 bis 54 Jahre (Sensitivitätsanalyse)

Sowohl für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ als auch für den Vergleich „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ wurden die Analysen in der Altersgruppe der 50- bis 54-jährigen Frauen wiederholt. Auch wenn die Fallzahlen in dieser stark eingeschränkten Altersgruppe deutlich niedriger waren, wurde diese Analyse wegen der höheren Homogenität hinsichtlich des Alters und der Screeninghistorie (z.B. MSP-Teilnahmen vor dem 3-Jahres-Vorbeobachtungszeitraum, was in dieser Altersgruppe seltener vorkommt) als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse bzgl. der Brustkrebsmortalität sind in Tabelle 5-28 zusammengefasst.

Tabelle 5-28: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ bei 50- bis 54-jährigen Frauen für den Vergleich den Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“.

Analysen	Tod durch Brustkrebs	Künstlich zensiert	Tod durch andere Ursachen	Relatives Risiko (10 Jahre)	
				Roh	Adjustiert
50 bis 54 Jahre zu Baseline*					
Keine MSP-Teilnahme (n=2.872.516)	1.077	1.014.296	35.968	(Ref.)	(Ref.)
Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=192.004)	75	0	1.545	0,51	0,65
Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=192.004)	75	14.937	1.402	0,56	0,72

MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
* Durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE; Kovariablenverteilung entspricht der gesamten Population; s. Kapitel 5.1.4.2.1).

Für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ergab sich am Ende der 10-jährigen Nachbeobachtungszeit ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,65, was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ von 35 % entspricht. Für den Vergleich der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ ergab sich ein Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 0,72, was einer Reduktion des Risikos unter der Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ von 28 % entsprach. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse stützen somit die Validität der Hauptanalysen.

5.3 Fazit

In den Analysen des kassenbasierten Ansatzes wurden im Rahmen der Emulated Target Trials die Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ jeweils mit der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ verglichen. Durch das Konzept des Emulated Target Trial konnten bereits mit dem Design relevante Verzerrungen vermieden werden. Die in Krankenkassendaten nicht originär vorhandene Todesursache „Brustkrebs“ konnte über einen mit amtlichen Todesursachen validierten Todesursachenalgorithmus erfolgreich ergänzt werden. Die Balancierung zwischen den MSP-Teilnahme Strategien hinsichtlich aller aus den Krankenkassendaten abgeleiteten Kovariablen ist gelungen. Die Analysen ergaben, dass durch die Teilnahme am MSP im Vergleich zu keiner MSP-Teilnahme bei den 50- bis 69-jährigen bzw. 50- bis 64-jährigen Frauen die Brustkrebsmortalität um etwa ein Drittel reduziert wurde. Die Robustheit des

Ergebnisses, dass die MSP-Teilnahme die Brustkrebsmortalität senkt, wurde durch umfassende Sensitivitäts- und Bias-Analysen bestätigt. Diese zeigten insbesondere, dass der Selbstselektionsbias in den Analysen erfolgreich kontrolliert werden konnte. Sie zeigten auch, dass Confounder, die in Krankenkassendaten teilweise untererfasst sind (z.B. Rauchen, Brustkrebs-Familienanamnese), keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse hatten. Darüber hinaus haben auch ergänzende deskriptive Analysen die Plausibilität der Ergebnisse unterstrichen. So wiesen die Brustkrebsfälle, die bei MSP-Teilnehmerinnen auftraten, eine prognostisch deutlich günstigere Stadienverteilung auf als diejenigen, die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auftraten. Da die AOK-Versicherten-population im kassenbasierten Ansatz unterrepräsentiert ist, wurde auch die Frage der Generalisierbarkeit mit deskriptiven Analysen adressiert. Es ergaben sich daraus keinerlei Anhaltspunkte, dass die Senkung der Brustkrebsmortalität durch die Teilnahme am MSP nicht für AOK-Versicherte gelten würde. Auch für die Tatsache, dass MSP-Teilnehmer-innen seltener an anderen Todesursachen verstarben als MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, konnten dank der vorhandenen Datentiefe plausible Erklärungen gefunden werden. Es zeigte sich, dass MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auch bei anderen Erkrankungen das Gesundheitssystem oft zu spät oder nicht aufsuchen, so dass dann auch diese Erkrankungen häufig zu spät diagnostiziert bzw. therapiert werden. Die Unterschiede bzgl. anderer Todesursachen stellen somit das Ergebnis der Evaluation nicht in Frage, zumal überzeugend gezeigt wurde, dass ein bzgl. Brustkrebsmortalität relevanter Selbst-selektionsbias erfolgreich kontrolliert werden konnte.

6 BEVÖLKERUNGSBASIERTER ANSATZ

Im bevölkerungsbasierten Ansatz war es aufgrund der zuvor beschriebenen Verzögerungen bei der Bereitstellung eines Datenbestands über die Evaluierende Stelle erforderlich (s. Kapitel 3.2.2.1 und Anhang B.6), eine alternative Bereitstellung der Ausgangsdatenbasis über einen erweiterten Registerabgleich zu planen und durchzuführen (s. Kapitel 3.2). Diese alternative Bereitstellung der Ausgangsdatenbasis ermöglichte die Umsetzung einer mit der initialen Planung vergleichbaren Auswertungsstrategie, da weiterhin eine Auswertung der Studienpopulation hinsichtlich Endpunkts Tod durch Brustkrebs mit Bezug zur Gesamtbevölkerung in NRW erfolgen konnte. Abweichend von der Strategie eines Datenabrufs bei der Evaluierenden Stelle (s. Kapitel 3.2) wurde ein anonymisierter, erweiterter Registerdatenbestand des LKR NRW direkt an die Universität Münster übermittelt (s. Kapitel 6.1.2.1). Der Unterschied zum Ausgangsdatenbestand aus der Evaluierenden Stelle bestand darin, dass keine Daten aus der KVNO oder der KVWL in die neue Auswertungsstrategie einbezogen werden konnten. Die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die im Studienzeitraum nicht verstorben sind und keine Krebsdiagnose hatten, konnten somit durch die bereitgestellte Datenbasis des LKR NRW nicht abgebildet werden. Um die gesamte Studienpopulation der anspruchsberechtigten Frauen in NRW für die Analysen zu erfassen, war daher die Hinzunahme der Datenbestände von IT.NRW, dem Statistischen Landesamt des Bundeslandes NRW, erforderlich.

Dieser erweiterte Registerdatenbestand bildet die Grundlage für die Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ im bevölkerungsbasierten Ansatz (s. Kapitel 6.1.2). Die entsprechenden Analysen wurden im Sinne einer Triangulation innerhalb des bevölkerungsbasierten Ansatzes so durchgeführt, dass zwei unterschiedliche Studiendesigns (eine personenzeitbasierte Kohortenanalyse, s. Kapitel 6.1.2.4, zum Vergleich mit früheren Beobachtungsstudien; ein Emulated Target Trial-basiertes Studiendesign [10] in Anlehnung an eine prospektiv geplante Interventionsstudie, s. Kapitel 6.1.2.5) sowie zwei unterschiedliche methodische Ansätze (Instrumentvariablenschätzung; Negative Control Outcome-Ansatz) zur Korrektur der durch Selbstselektion entstandenen Verzerrungen mit komplementären Annahmen kombiniert wurden. Damit konnte die Robustheit der Analyseergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Annahmensets

[10] Im Folgenden wird der methodische Ansatz des Emulated Target Trials teils verkürzt als Studiendesign dargestellt.

evaluiert werden.

Der rDZS-Datenbestand aus der Evaluierenden Stelle wird unabhängig von den in diesem Bericht beschriebenen Analysen ausgewertet, wobei insbesondere mögliche Unterschiede zu den Ergebnissen des erweiterten Registerabgleichs evaluiert und interpretiert werden. Zusätzlich zu den im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens generierten Auswertungsdatenbeständen wurden frei verfügbare Datenquellen genutzt, um auf Basis von Aggregatdaten einen Überblick über sich verändernde Rahmenbedingungen zu erhalten (s. Kapitel 6.1.1 und Anhang K). Diese Daten wurden unter anderem auch zur Ableitung von Korrekturmethoden verwendet (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3). Darüber hinaus wurde der Universität Münster vom LKR NRW ein zusätzlicher Datenbestand mit ergänzender Information des KKR zur Tumorgröße zur Verfügung gestellt. Mit Hilfe dieser klinisch-epidemiologischen Krebsregisterinformationen waren weiterführende Analysen möglich, die die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ im bevölkerungsbasierten Ansatz ergänzen konnten (s. Kapitel 6.1.3).

Im Folgenden werden zunächst in Kapitel 6.1 die angewendeten Methoden beschrieben, bevor dann in Kapitel 6.2 die Ergebnisse dargestellt werden. Abschließend erfolgt in Kapitel 6.3 eine Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse des bevölkerungsbasierten Ansatzes.

6.1 Methodik

In diesem Abschnitt werden die verschiedenen frei zugänglichen und vorhabenspezifischen Analysedatenbestände sowie die epidemiologischen und statistischen Methoden beschrieben, die zur Durchführung der einzelnen Auswertungen im bevölkerungsbasierten Ansatz verwendet wurden.

Für alle nachfolgenden Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ gilt, dass der bevölkerungsbasierte Ansatz sich auf die weibliche Bevölkerung NRWs ab dem vollendeten 50. Lebensjahr bezieht und dabei die Informationen aus den Jahren ab dem Beginn der Implementierungsphase des MSP im Jahr 2005 bis einschließlich 2019 berücksichtigt. In diesem Studienzeitraum hatten Frauen bis zum 70. Lebensjahr Anspruch auf regelmäßige Untersuchungen im Zweijahresabstand in einer Screening-Einheit, wobei drei Einschränkungen zu beachten sind. Zu Beginn der Einführung des MSP

waren die Kapazitäten der Untersuchungszentren nicht ausreichend, um allen anspruchsberechtigten Frauen eine Früherkennungsuntersuchung anzubieten. Ebenso waren im hier eingeschlossenen Studienzeitraum Frauen, bei denen Brustkrebs entdeckt wurde, für mindestens fünf Jahre in ein spezifisches Nachsorgeprogramm eingebunden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) und somit in diesem Zeitraum vorübergehend nicht berechtigt, am MSP teilzunehmen. Des Weiteren konnten Frauen, die ihrem zuständigen Einwohnermeldeamt untersagten, ihre Adresse weiterzugeben, aufgrund dieses sogenannten Sperrvermerks nicht zum MSP eingeladen werden. Während die ersten beiden Punkte in den Auswertungen direkt berücksichtigt werden konnte, war dies für den dritten Punkt nicht möglich, da keine Informationen über individuelle Sperrvermerke verfügbar sind. Da Frauen diese Sperrvermerke aktiv beantragen, gerade weil sie nicht für Programme wie das MSP kontaktiert werden wollen, ist es eine plausible Annahme, dass ein großer Teil der Frauen mit Sperrvermerk, die nicht am MSP teilnehmen, auch bei einer postalisch versendeten Einladung nicht teilgenommen hätten. Der Anteil der Frauen mit gültigen Sperrvermerken ist zudem so klein, dass auch unabhängig dieser Annahme keine relevanten Auswirkungen auf die durchgeführten Auswertungen zu erwarten sind.

6.1.1 Ökologische Studien zur Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität

Da IT.NRW auf der Website *Landesdatenbank NRW* regelmäßig zentrale Statistiken wie Bevölkerungsgröße und Anzahl von Sterbefällen nach Altersgruppe, Kalenderjahr und Todesursache publiziert, ist es möglich, ökologische Analysen zur Veränderung der Brustkrebsmortalität auf Bevölkerungsebene für NRW durchzuführen. Deshalb wurden im Ressortforschungsvorhaben zunächst altersspezifische Trends in der Brustkrebsmortalität für den Zeitraum von 1998 bis 2022 ausgewertet, die auch als Grundlage zur Umsetzung verschiedener Ansätze zur Korrektur von Verzerrungen in den eigentlichen Primäranalysen verwendet werden konnten (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1, Kapitel 6.1.2.6.1.3.3 und Kapitel 6.1.2.6.1.3.4). Für diese Analysen wurden der Universität Münster detailliertere Daten zur Bevölkerungsgröße sowie zu den Anzahlen von Sterbefällen (Anzahl der Sterbefälle durch Brustkrebs sowie Anzahl aller Sterbefälle) für den Zeitraum bis 2022 in NRW zur Verfügung gestellt. Dabei wurde die datenschutzrechtlich notwendige Mindestanzahl an Frauen je Altersgruppe berücksichtigt (s. Anhang K.1: Tabelle K-2).

Auf Basis dieser Daten wurden zunächst die Brustkrebsmortalitätsraten pro 100.000 Frauen in NRW von 1998 bis 2022 stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen berechnet und visualisiert. Da in den definierten 5-Jahres-Altersgruppen die eingeschlossenen Geburtsjahrgänge im Zeitverlauf variierten und die bereitgestellten Daten jahresgenaue Angaben im relevanten Alter umfassten, konnten die Geburtsjahrgänge abgeleitet und in einer weiteren Analyse anstelle der 5-Jahres-Altersgruppen verwendet werden. Anschließend wurden ebenfalls die Brustkrebsmortalitätsraten pro 100.000 Frauen von 1998 bis 2022 nach Alter (35 bis 82 Jahren) und Geburtsjahrgang (1940 bis 1987) berechnet. Für eine vereinfachte Darstellung wurden diese Brustkrebsmortalitätsraten geglättet.

6.1.2 Analysen zur Brustkrebsmortalität

Dieses Kapitel beschreibt die methodische Herangehensweise für die individualdatenbasierten Analysen zur Brustkrebsmortalität im bevölkerungsbasierten Ansatz.

6.1.2.1 Erstellung des Auswertungsdatenbestandes

Im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes war es das Ziel, einen Analysedatenbestand zu generieren, der die gesamte weibliche Zielbevölkerung von NRW in den Zeiträumen der jeweiligen Studiendesigns (s. Kapitel 6.1.2.4 und Kapitel 6.1.2.5) abbilden kann und individualdatenbasierte Auswertungen erlaubt. Daher mussten alle Informationen von Frauen berücksichtigt werden, die in den Jahren 2006 bis 2016 im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre) waren und somit den Geburtsjahrgängen 1936 bis 1966 angehörten. Die Nachbeobachtung dieser Frauen erfolgte bis Ende 2019. Im Folgenden werden die wichtigsten Prozessschritte von der Bereitstellung der jeweiligen Datenbestände bis hin zur Generierung des jeweiligen Analysedatenbestandes dargestellt.

Im Rahmen eines mehrstufigen Record Linkage-Prozesses konnten die für den bevölkerungsbasierten Ansatz notwendigen und im LKR NRW verfügbaren Informationen innerhalb des LKR NRW miteinander verknüpft werden (s. Kapitel 3.2.3). Nach einer analog zur rDZS geplanten und hier ebenfalls durchgeführten Anonymisierung (s. Kapitel 3.2.3) wurden die folgenden Informationen der Universität Münster in fünf Einzeldateien bereitgestellt:

- Für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, die zwischen 2005 und 2019 mindestens einmal am MSP teilgenommen hatten, wurden sowohl Informationen zur Person (inkl. Sterbeinformationen mit Todesursache) als auch getrennt davon die dazugehörigen Untersuchungsdaten bereitgestellt. Die Untersuchungsdaten wurden von den 24 Screening-Einheiten in NRW an das LKR NRW übermittelt.
- Darüber hinaus waren Informationen zu Krebserkrankungen (Brustkrebs sowie alle übrigen Krebserkrankungen) bei Frauen im Alter von 45 bis 80 Jahren für den Zeitraum von 2005 bis 2019 verfügbar. Die Daten zu den Brustkrebserkrankungen umfassten neben den Angaben zur Person auch sämtliche klinischen und pathologischen Informationen. Die verwendeten Daten zu den übrigen Krebserkrankungen beinhalteten hingegen nur die Stammdaten, so dass demzufolge keine Informationen zu der Art des Krebses und den Tumoreigenschaften zur Verfügung standen. In beiden Datenbereitstellungen waren darüber hinaus auch die Informationen über die Sterbefälle einschließlich der jeweiligen Todesursache enthalten.

  Im weiteren Prozess wurde eine erneute Bereitstellung der zwei Datenbestände von Frauen mit einer inzidenten Krebserkrankung erforderlich. Zu diesem Zeitpunkt stand ein aktualisierter Datenbestand nach erneutem Record Linkage der Inzidenz- und Sterbefallmeldungen beim LKR NRW zur Verfügung. Obwohl die Nachbeobachtungszeit nur bis Ende 2019 reichte und die anderen Daten deshalb ausschließlich bis zu diesem Zeitpunkt verfügbar waren, wurden im vorliegenden Prozess die aktualisierten Sterbeinformationen bis Ende 2023 in der Datenbereitstellung berücksichtigt, um weitere Plausibilitätsprüfungen durchführen zu können. Sterbefälle wurden aber auch in diesem Fall nur bis 2019 für die weiterführenden Auswertungen berücksichtigt.
- Zusätzlich wurden Informationen zu den in NRW verstorbenen Frauen im Alter von 50 bis 84 Jahren für den Zeitraum von 2005 bis 2019 gesondert bereitgestellt.

In diesen fünf bereitgestellten Einzeldateien waren unterschiedliche Merkmale enthalten, die nach den jeweiligen bereitgestellten Datendateien in der Tabelle 6-1 aufgelistet sind.

Tabelle 6-1: Merkmalsübersicht der im bevölkerungsbasierten Ansatz vorhandenen Informationen.

Variable	Spezifikation	Enthaltene Informationen in den bereitgestellten Daten				
		Inzidenzdaten Brustkrebs	Daten zu anderen Krebsinzidenzen	Zur Screening-historie	Daten zu MSP-Teilnehmerinnen	Sterbefall-meldungen
Geschlecht	Weiblich	✓				
Person	Identifikator (überverschlüsselt) der MSP-Teilnehmerinnen	✓	✓	✓	✓	
Pid (ID für Frauen mit Brustkrebs)	Identifikator (überverschlüsselt) der an Brustkrebs erkrankten Frauen	✓				
Geburtsdatum	Monatsgenau *(MM.JJJJ)*	✓	✓		✓	✓
Gemeindekennziffer	3-stellige Gemeindekennziffer*	✓	✓		✓	✓
Sterbedatum	Monatsgenau *(MM.JJJJ)*	✓	✓		✓	✓
Todesursache	Todesursache als ICD-10-Code	✓	✓		✓	✓
Screening-Einheit-ID (pseudonymisiert)	Zweistelliger Identifikator (überver-schlüsselt) der Screening-Einheit			✓		
Untersuchungsdatum	Tagesgenaues Untersuchungsdatum der MSP-Teilnahme der Screening-Mammographie *(TT.MM.JJJJ)*			✓		
Untersuchungs-ergebnis	Ergebnis der Früherkennungsunter-suchung *(K = kein Befund, B = Brust-krebsbefund, O = Offen)*			✓		
ICD	Diagnose der Brustkrebserkrankung als ICD-10-Code	✓				
Tumor-ID	Identifikator des Tumors	✓				
Diagnosedatum	Tagesgenaues Datum der Brustkrebs-diagnose *(TT.MM.JJJJ)*	✓				
Diagnosealter	Alter bei Diagnose der Brustkrebser-krankung (in Jahren sowie tagesgenau)	✓				
Sicherung	Art der Diagnosesicherung (u.a. histologisch, zytologisch)	✓				
„Death Certificate Only“ (DCO)-Fall	Erkrankungsfälle, die nur durch die Todesbescheinigung und somit durch die Sterbefallmeldung bekannt sind *(J = ja, N = nein, U = unbekannt)*	✓				
Vitalstatus	Verstorben (Ja/Nein)	✓				
Überlebenszeit (Diagnose bis Tod)	Zeitraum zwischen Diagnose- und Sterbedatum (in Tagen)	✓				
Detektionsmodus†	Brustkrebsdiagnose: – im Screening, – im regulären Intervall (bis 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme), – im irregulären Intervall (31-60 Monate nach letzter MSP-Teilnahme), – als Post-Screening-Teilnehmerin (60 Monate oder mehr nach der letzten MSP-Teilnahme), außerhalb des MSP,	✓				

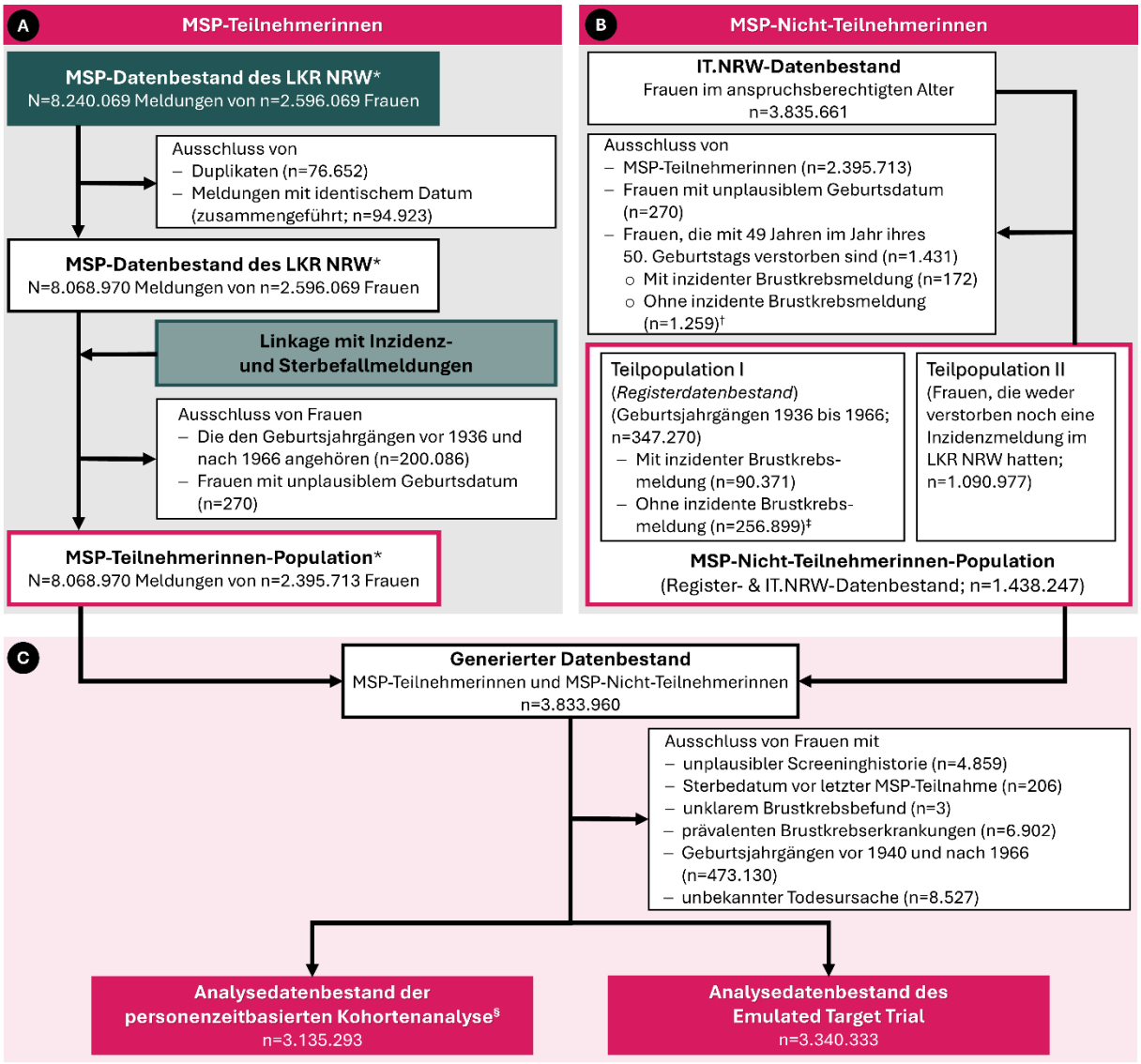
Variable	Spezifikation	Enthaltene Informationen in den bereitgestellten Daten				
		Inzidenzdaten Brustkrebs	Daten zu anderen Krebsinzidenzen	Zur Screening-historie	Daten zu MSP-Teilnehmerinnen	Sterbefall-meldungen
	– im Rahmen anderer Diagnoseanlässe					
TNM-Klassifikation‡	umfassende Informationen zur kategorisierten Tumorgröße, zum Nodalstatus und zur Metastasierung (verschiedene Variablen)	✓				
Resektions-klassifikation	Untersuchung und Dokumentation der Vollständigkeit der Resektion von Karzinomen und Sarkomen	✓				
Grading‡	Differenzierungsgrad des Krebsgewebes	✓				
Morphologie‡	Tumormorphologie	✓				
Topographie	Topographie (Lokalisation, Ort) der inzidenten Brustkrebserkrankung nach ICD-O-3 Klassifikation	✓				
Tumorlokalisation	Seite des Tumors *(l = links, r = rechts, b = beidseitig)*	✓				
Rezeptorstatus‡	Informationen jeweils zum Rezeptor-status Östrogen, Progesteron und HER2 *(N = negativ, P = positiv)*	✓				
Frühere Tumorerkrankung	Angabe, ob früher bereits eine Tumor-erkrankung vorlag *(J = ja, N = nein, U = unbekannt)*	✓				
Lymphknotenuntersuchung	Anzahl untersuchter Lymphknoten (Ganzzahlwert)	✓				
Lymphknotenbefall	Anzahl befallener Lymphknoten (Ganzzahlwert)	✓				

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
ICD-O-3 = 3. Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Onkologie.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
TNM-Klassifikation = Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung* auf die erste und stets einheitliche Stelle der Gemeindekennziffer (0 für NRW) wurde verzichtet; zur Vergröberung wurde ebenso die letzten vier Ziffern nicht berücksichtigt
† Aufgrund des routinemäßigen Abgleichs der Inzidenz- und Screeningdaten im LKR NRW, der alle zwei Jahre durchgeführt wird, wird auch der Detektionsmodus nur in diesem Intervall aktualisiert. Aus diesem Grund wurde von der Universität Münster eine neue Variable für die Analysen auf der Basis anderer verfügbarer Informationen abgeleitet.
Darüber hinaus wurde für die im Intervall detektierten Tumore der Schwellenwert von 30 Monaten definiert, um Frauen, die regelmäßig teilnehmen wollten, dies aber möglicherweise aus anderweitigen Gründen nicht innerhalb von genau 24 Monaten schafften, so noch einschließen zu können.
‡ Zu diesen Informationen liegen jeweils mehrere Variablen vor, die zur besseren Übersicht in dieser Tabelle zusammengefasst wurden.

Im Rahmen der Erstellung des generierten Datenbestands wurden die Informationen in den Einzeldateien mithilfe der jeweils enthaltenen überverschlüsselten Identifikatoren zusammengeführt (s. Tabelle 6-1 und Abbildung 6-1). Damit entspricht der Analysedatenbestand der ursprünglich geplanten Datenlieferung aus der Evaluierenden Stelle mit der Ausnahme, dass in den bereitgestellten Daten keine Informationen zu den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen vorlagen, die weder eine inzidente Krebserkrankung hatten noch verstorben waren. Unter Nutzung der Datenbestände des IT.NRW war es jedoch möglich, auch diese Frauen in den Analysedatenbestand aufzunehmen, so dass die Gesamtpopulation von Frauen im anspruchsberechtigten Alter im Studienzeitraum abgebildet werden konnte.

Die Zusammenführung der zwei Datengrundlagen (LKR NRW, IT.NRW), die Erstellung des Gesamtdatenbestandes und die daraus resultierende Generierung der jeweiligen Analysedatenbestände für die personenzeitbasierten Kohortenanalyse und den Emulated Target Trial ist komprimiert in Abbildung 6-1 dargestellt und wird nachfolgend gemäß dem eingesetzten Datenmanagementplan näher erläutert.

Vom LKR NRW wurden Daten zu insgesamt 2.596.069 MSP-Teilnehmerinnen bereitgestellt, in denen 8.240.069 Meldungen mit Informationen zur MSP-Teilnahme inbegriffen waren. In einem ersten Schritt wurden diese Daten umfassend auf Plausibilität geprüft, so dass doppelte Meldungen zu Screeninguntersuchungen einer Frau (n=76.652) sowie Meldungen mit gleichem Untersuchungsdatum (n=94.923) ausgeschlossen wurden. Im Anschluss wurden die Daten zu den MSP-Teilnehmerinnen und deren Screeninghistorien mit den Inzidenz- und Sterbefallmeldungen verknüpft, bevor danach die Geburtsjahrgänge der Frauen auf 1936 bis 1966 beschränkt wurden. Infolgedessen wurden 200.086 Frauen anderer Geburtsjahrgänge ausgeschlossen. Ebenfalls wurden auch Frauen ausgeschlossen, für die die Meldungen zu Screeninguntersuchungen ohne ein plausibles Geburtsdatum vorlagen (n=270). Insgesamt konnten somit zunächst 2.395.713 MSP-Teilnehmerinnen berücksichtigt werden, die insgesamt 8.068.970 Screeninguntersuchungen wahrgenommen haben (s. Abbildung 6-1: Teilbereich A).



IT.NRW = Landesbetrieb Information und Technik Nordrhein-Westfalen
MSP = Mammographie-Screening-Programm
LKR NRW = Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen
* Zeitraum 10/2005 bis 12/2019
† Mit anderer Inzidenzmeldung im LKR NRW (n=563); ohne andere Inzidenzmeldung im LKR NRW (n=696)
‡ Mit anderer Inzidenzmeldung im LKR NRW (n=112.186); ohne andere Inzidenzmeldung im LKR NRW und verstorben (n=144.713)
§ Anwendung weiterer Ausschlusskriterien für die personenzeitbasierte Kohortenstudie (Kapitel 6.1.2.4.1):
– Verletzung der Voraussetzungen des Einladungsdatums (n=174.452)
  ○ Fehlendes Einladungsdatum (n=19.761)
  ○ Einladungsdatum vor 2007 (n=154.691)
– Brustkrebsdiagnose vor dem virtuellen Einladungsdatum (n=2.226; Ausnahme: Wenn MSP-Teilnahme im selben Monat/einen Monat vor dem virtuellen Einladungsdatum war, erfolgte gemäß der Definition vom im MSP detektiertem Brustkrebs kein Ausschluss.)
– MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebsdiagnose bis zu drei Monaten nach dem virtuellen Einladungsdatum (n=25.886)
– MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die im Zeitraum von bis zu drei Monaten nach dem virtuellen Einladungsdatum verstorben sind (n=2.436)

Abbildung 6-1: Flussdiagramm zur Erstellung der Analysedatenbestände für die Evaluation der Brustkrebsmortalität im bevölkerungsbasierten Ansatz.

MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die verstorben sind und/oder eine inzidente Krebserkrankung hatten, sind in den Daten des LKR NRW ebenfalls inbegriffen (s. Abbildung 6-1: Teilbereich B, Teilpopulation I). Die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die weder eine inzidente Krebserkrankung hatten noch verstorben waren, konnten hingegen mit dieser Datenbasis nicht abgebildet werden, weshalb die Daten von IT.NRW im zweiten Schritt

herangezogen wurden. Zunächst waren in diesen Daten alle Frauen im anspruchsberechtigten Alter und unabhängig vom MSP-Teilnahmestatus abgebildet (n=3.835.661). In einem ersten Schritt wurden erst die MSP-Teilnehmerinnen (n=2.395.713) sowie analog wie bei den MSP-Teilnehmerinnen ebenfalls 270 Frauen ohne plausibles Geburtsdatum subtrahiert. Im Anschluss wurden weitere 1.431 Frauen ausgeschlossen, die mit 49 Jahren im Kalenderjahr ihres 50. Geburtstages verstorben sind, so dass es insgesamt 1.438.247 MSP-Nicht-Teilnehmerinnen gab. Davon wurden 347.270 Frauen durch die Daten des LKR NRW abgebildet (Teilpopulation I), so dass die daraus resultierende Differenz von 1.090.977 Frauen der Teilpopulation II der nicht an Krebs erkrankten und nicht verstorbenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen angehörten, die schließlich durch die Informationen von IT.NRW definiert werden konnten (s. Abbildung 6-1: Teilbereich B).

Im nächsten Schritt erfolgte die Zusammenführung der Daten zu den MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. In diesem generierten Datenbestand waren somit insgesamt 3.833.960 Frauen eingeschlossen, auf Basis dessen im weiteren Verlauf die Simulation des Einladungsdatums für die personenzeitbasierte Kohortenstudie vorgenommen wurde (s. Kapitel 6.1.2.4.2). Für die Erstellung der Analysedatenbestände hingegen wurden zunächst übergreifende, d.h. für beide Studiendesigns gültige, Ein- und Ausschlusskriterien angewendet (s. Kapitel 6.1.2.4.1 bzw. Kapitel 6.1.2.5.1), im Zuge dessen 4.859 Frauen mit einer unplausiblen Screeninghistorie und 206 Frauen, die vor der letzten MSP-Teilnahme verstorben sind, ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden auch drei Frauen mit unklarem Brustkrebsbefund und 6.902 Frauen mit prävalentem Brustkrebs ausgeschlossen. Im Anschluss wurden nur noch die für die Endpunktanalysen relevanten Geburtsjahrgänge von 1940 bis 1966 berücksichtigt, so dass weitere 473.130 Frauen ausgeschlossen wurden, bevor dann zuletzt 8.527 verstorbene Frauen ohne Information zur Todesursache ausgeschlossen wurden. Im Emulated Target Trial-Ansatz wurden die dann verbliebenen 3.340.333 Frauen vollständig eingeschlossen. In der personenzeitbasierten Kohortenstudie wurden aufgrund der spezifischen Anforderungen an diesen Ansatz weitere Ausschlusskriterien (s. Kapitel 6.1.2.4.1) angewendet, so dass in diesem Studiendesign letztendlich 3.135.293 Frauen berücksichtigt werden konnten (s. Abbildung 6-1: Teilbereich C).

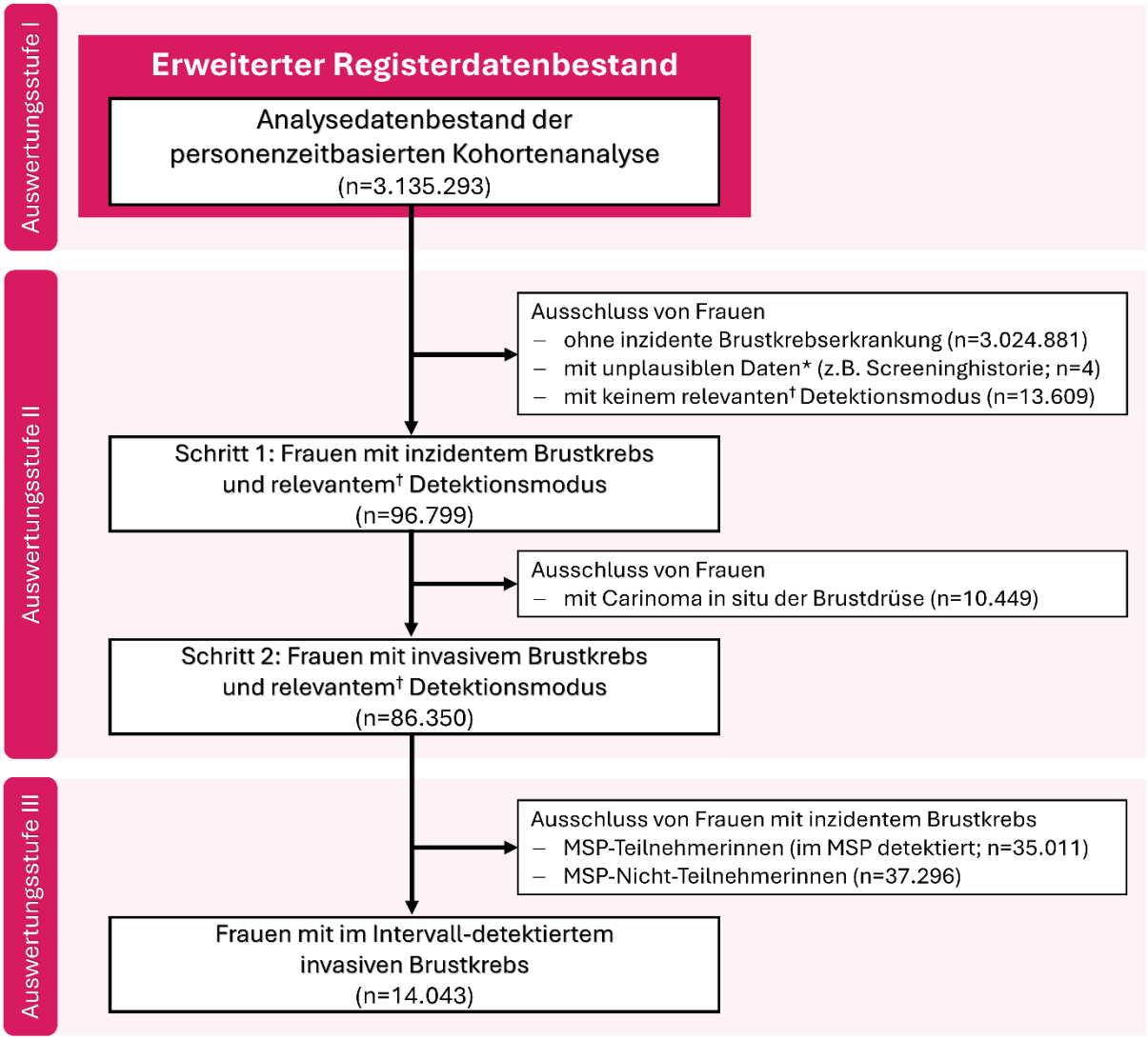
6.1.2.2 (Übergreifende) deskriptive Auswertungen

Nach Anwendung der entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 6.1.2.1 und Kapitel 6.1.2.4.1) wurde der daraus resultierende Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse für die Umsetzung der übergreifenden deskriptiven Auswertungen verwendet, der insgesamt 3.135.293 Frauen im anspruchsberechtigten Alter für den Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019 in NRW umfasste. Grund dafür ist, dass der Analysedatenbestand des Emulated Target Trial aufgrund der spezifischen Charakteristika des Ansatzes einige Besonderheiten aufweist und der Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse einfacher direkt mit öffentlich verfügbaren Informationen vergleichbar ist. Auf dieser Datenbasis wurde ein dreistufiges Auswertungsverfahren umgesetzt, das in Abbildung 6-2 dargestellt ist.

Im Rahmen der Auswertungsstufe I konnte eine Charakterisierung der gesamten Studienkohorte hinsichtlich zentraler Merkmale (u.a. Regierungsbezirk, Geburtsjahrgänge, Zahl der Überlebenden und Verstorbenen (einschließlich spezifischer Todesursachen)) erfolgen. Dafür wurden nach dem MSP-Teilnahmestatus stratifizierte Analysen durchgeführt, in denen für diskrete Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie für stetige Variablen die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet wurden. Darüber hinaus wurden aber auch Analysen zur Beschreibung des Teilnahmeverhaltens der MSP-Teilnehmerinnen durchgeführt.

Innerhalb der Auswertungsstufe II wurde wiederum ein zweischrittiges Auswertungsverfahren durchgeführt.
Im ersten Schritt wurden insgesamt 96.799 Frauen mit einer Brustkrebsinzidenzmeldung eingeschlossen. Das bedeutet, dass sowohl Frauen mit einem invasiven Tumor als auch Frauen mit einem Carcinoma in situ der Brustdrüse berücksichtigt wurden [11]. Als ein wichtiger Parameter zur Bewertung eines MSP wurde zunächst die sogenannte Brustkrebsentdeckungsrate bestimmt (Perry et al., 2006), die Aufschluss darüber gibt, bei wie vielen untersuchten Frauen ein invasives oder nicht-invasives Karzinom diagnostiziert

[11] Die Brustkrebserkrankungen umfassen in der Regel ausschließlich invasive Mammakarzinome (ICD-10-Code: C50). Aus inhaltlichen Gründen wurden in einzelnen deskriptiven Analysen auch Carcinome in situ der Brustdrüse (ICD-10-Code: D05) berücksichtigt. An den entsprechenden Stellen wird jeweils explizit darauf hingewiesen.



ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
* Für die deskriptiven Analysen wurden diese Fälle ausgeschlossen, die in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und dem Emulated Target Trial beibehalten werden mussten, um anderweitige Verzerrungen auszuschließen.
† Unterschieden wird zwischen Brustkrebs, der im MSP, im Intervall (0 bis 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme) und bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen detektiert wurde. Alle anderen Detektionsmodi wurden als irrelevant bewertet und sind daher nicht berücksichtigt worden.

Abbildung 6-2: Übersicht über die Analysedatenbestände in den drei Auswertungsstufen der übergreifenden deskriptiven Analysen für Frauen im Zeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis einschließlich 2019 in NRW.

wurde. Die Berechnung erfolgte stratifiziert nach Erst- und Folgeuntersuchung sowie nach Kalenderjahr. In einer weiteren Analyse wurden danach die Raten der inzidenten Brustkrebsdiagnosen nach Alter, Kalenderjahr und MSP-Teilnahmestatus bestimmt. Hierfür wurde zunächst für jede Frau deren Zeit unter Beobachtung nach Kalenderjahr und Alter (in Jahren) stratifiziert, wobei die Zeit als MSP-Nicht-Teilnehmerin und gegebenenfalls die Zeit seit der ersten MSP-Teilnahme getrennt betrachtet wurde. Im Anschluss wurden die Personenzeiten in jeder dieser Kombinationen von Jahr, Alter und MSP-

Teilnahmestatus über alle Frauen addiert sowie die inzidenten Brustkrebsfälle in diesen Kategorien getrennt gezählt (entsprechend Hanley et al. (2017)). Die aggregierten Daten bilden eine sogenannte Personenjahrtabelle, die für eine bessere Übersichtlichkeit als Lexis-Diagramm visualisiert wurde.

Im zweiten Schritt wurden gemäß der Definition des Endpunktes „Tod durch Brustkrebs" Frauen mit einem Carcinoma in situ der Brustdrüse von den weiteren deskriptiven Betrachtungen ausgeschlossen, so dass die umfangreicheren Analysen dieser Auswertungsstufe II auf Basis der Daten der verbleibenden 86.350 Frauen mit invasivem Brustkrebs erfolgten. Auch hier wurden zunächst die Raten der inzidenten Brustkrebsdiagnosen nach Alter, Kalenderjahr und MSP-Teilnahmestatus bestimmt, diesmal eben ohne die nicht-invasiven Brustkrebserkrankungen. Die Ergebnisse wurden ebenfalls als Lexis-Diagramm visualisiert und mit den vorherigen Analyseergebnissen verglichen.

Gemäß den Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung des MSP kann die Reduktion in der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien als Surrogat-Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Früherkennungsuntersuchung herangezogen werden. Aus diesem Grund wurden in einer weiteren Analyse die Inzidenzraten inzidenter fortgeschrittener Brustkrebsfälle, definiert als Tumore mit UICC-Stadium II oder höher, ebenfalls nach Alter und Kalenderjahr sowie MSP-Teilnahmestatus stratifiziert ermittelt. Auch diese Ergebnisse sind als Lexis-Diagramm dargestellt worden. Das dafür notwendige UICC-Stadium lag in dem Analysedatenbestand initial nicht vor, konnte aber mithilfe der imputierten Angaben zum TNM-Status (s. Anhang C) gemäß der Definition in der gültigen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) und analog zum kassenbasierten Ansatz bestimmt werden [12].

Im Anschluss wurden die Frauen mit inzidentem Brustkrebs näher hinsichtlich klinischer und pathologischer Informationen (u.a. Erkrankungsalter, Status gemäß der TNM- und UICC-Klassifikationen) charakterisiert. Analog zu den Analysen der ersten Auswertungsstufe wurden auch hier die jeweiligen Maßzahlen (absolute und relative Häufigkeiten bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen) bestimmt. In diesen Analysen erfolgte allerdings eine Stratifizierung sowohl nach MSP-Teilnahmestatus als auch nach Detektionsmodus, um so potenzielle Unterschiede zwischen Intervallkarzinomen und den im Rahmen des Screenings detektierten Tumoren identifizieren zu können. Des

[12] Da die kategorisierte Größe des Primärtumors als zwei- bzw. dreistellige Angabe (tis, T1 bis T4) bereitgestellt wurde, konnte das UICC-Stadium Ib nicht gebildet werden, da hierfür eine zusätzliche Angabe („mic") notwendig gewesen wäre.

Weiteren erfolgte eine gemeinsame Betrachtung von Staging (UICC-Stadium) und Grading der Brustkrebserkrankungen unter Berücksichtigung des MSP-Teilnahmestatus. Da die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) für Mammakarzinome ein Grading nach Elston und Ellis (1991) empfiehlt, wurde dieses dreistufige Grading hier ebenfalls angewendet. Die initial vorliegenden Informationen wurden entsprechend zusammengefasst. Abschließend wurden Überlebenszeitanalysen auf Basis semi-parametrischer Cox-Regressionsmodelle durchgeführt. Zunächst wurden diese stratifiziert nach dem UICC-Stadium umgesetzt, wobei unadjustierte sowie für Diagnosejahr und Diagnosealter basisadjustierte Modelle berechnet wurden. In weiteren Cox-Modellen ohne Stratifizierung wurden ebenfalls unadjustierte und basisadjustierte, aber auch volladjustierte Modelle mit zusätzlicher Adjustierung für UICC-Stadium erstellt. Die Analysen wurden unter Berücksichtigung der kategorisierten Tumorgröße anstelle des UICC-Stadiums wiederholt (s. Anhang L.2).

In der Auswertungsstufe III wurden die im Intervall detektierten Tumore von 14.043 Frauen näher betrachtet. In den Analysen im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes ist dieser Detektionsmodus so definiert, dass der inzidente Brustkrebs maximal 30 Monate nach der letzten MSP-Teilnahme detektiert wurde. Mit diesem Schwellenwert konnten auch Frauen berücksichtigt werden, die an wiederholten MSP-Untersuchungen teilnehmen wollten, dies aber aus verschiedenen Gründen nicht innerhalb von exakt 24 Monaten schafften. Da in anderen Studien auch andere Schwellenwerte genutzt werden, erfolgte in dieser Auswertungsstufe eine Stratifizierung der Intervallkarzinome nach Auftreten im ersten Jahr (0 bis 12 Monate), im zweiten Jahr (13 bis 24 Monate) und in dem daran anschließenden weiteren halben Jahr (25 bis 30 Monate). Dabei wurden die Intervallkarzinome nach einer ersten MSP-Teilnahme auch mit den im Screening detektierten inzidenten Tumoren hinsichtlich der kategorisierten Tumorgröße verglichen.

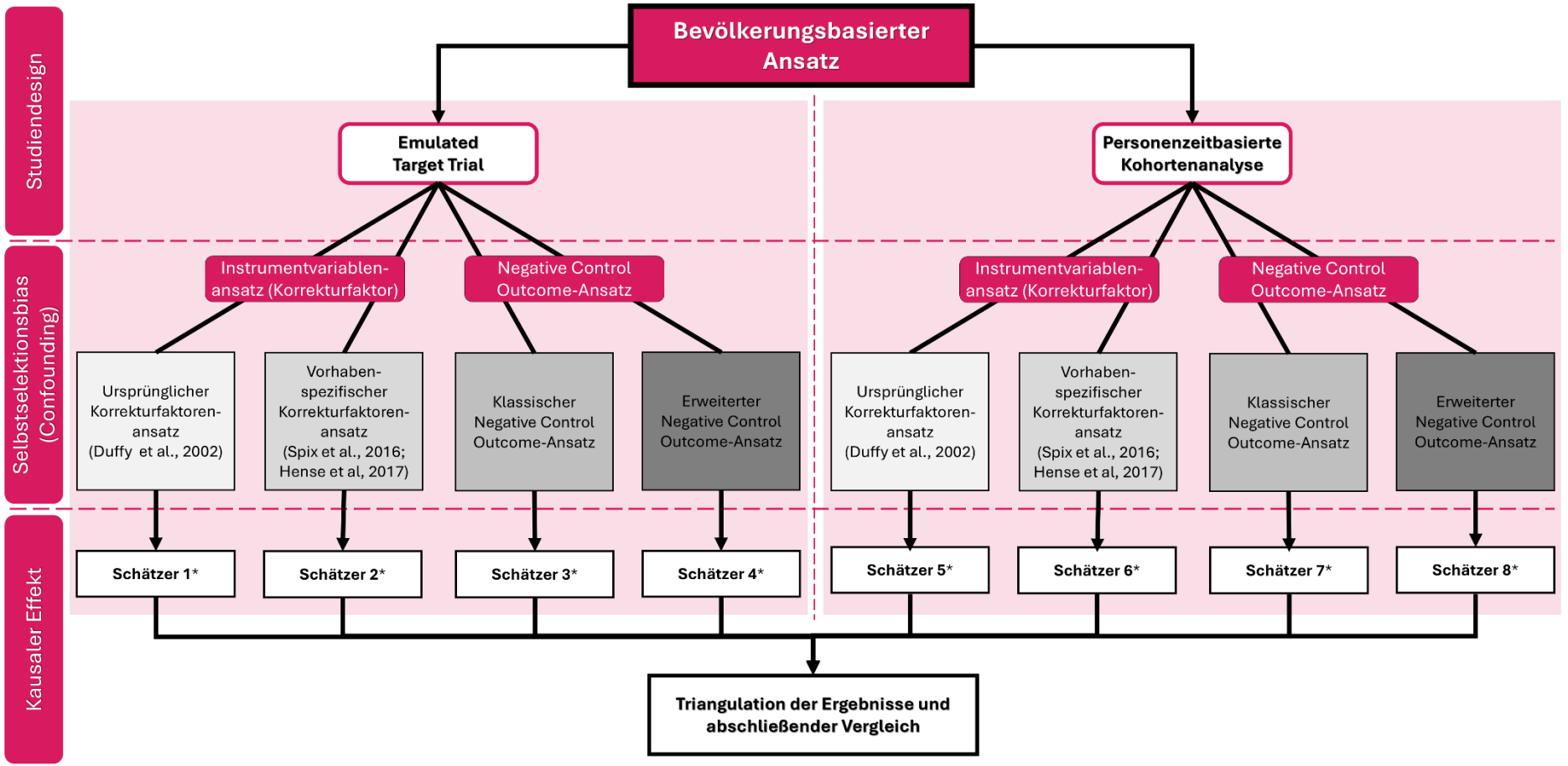
Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung eines MSPs ist die sogenannte Programm-Sensitivität (definiert als der Anteil der im Screening detektierten Brustkrebsfällen an allen Brustkrebsfällen bei MSP-Teilnehmerinnen). Diese wurde abschließend für das MSP in NRW für den Studienzeitraum berechnet.

In den einzelnen Auswertungsstufen wurden die berechneten Analyseergebnisse mit anderen Datenquellen und externen Studienergebnissen verglichen, um so die externe

Validität und Plausibilität der Datenbestände im bevölkerungsbasierten Ansatz zu prüfen und sicherzustellen. Da in der Auswertungsstufe I primär die Studienpopulation sowie das MSP-Teilnahmeverhalten charakterisiert wurde, konnten diese Plausibilitätsprüfungen vorrangig in den Auswertungsstufen II und III erfolgen.

6.1.2.3 Übersicht der Auswertungsansätze für die Evaluation der Brustkrebsmortalität

Das übergeordnet im Ressortforschungsvorhaben angewendete Konzept der konvergierenden Evidenzen (auch Triangulation genannt; s. Kapitel 1.1) wurde auch innerhalb des bevölkerungsbasierten Ansatzes verfolgt (s. Abbildung 6-3), um den Effekt von Verzerrungsquellen auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ abzuschätzen bzw. zu minimieren. Hierfür wurde ein umfangreiches Studien- und Analysekonzept entwickelt, welches ein zweistufiges Vorgehen umfasst: In einem ersten Schritt wurden zwei Studiendesigns umgesetzt, eine personenzeitbasierte Kohortenanalyse zum Vergleich mit früheren Beobachtungsstudien (s. Kapitel 6.1.2.4) und ein Emulated Target Trial (s. Kapitel 6.1.2.5), um das Ausmaß zeitabhängiger Verzerrungen (s. Kapitel 1.5) zu minimieren. In beiden Studiendesigns bietet der bevölkerungsbasierte Ansatz allerdings keine direkte Möglichkeit, die Verzerrung durch Selbstselektion der MSP-Teilnehmerinnen zu korrigieren. Daher wurden in einem zweiten Schritt verschiedene Verfahren zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding; s. Kapitel 6.1.2.6) entwickelt und in beiden Studiendesigns angewendet. Die verschiedenen Korrekturverfahren lassen sich dabei grundsätzlich in zwei unterschiedliche methodische Ansätze unterteilen, die komplementäre Annahmen der Kausalen Inferenzmethoden anwenden. Der erste Ansatz nutzt eine Instrumentvariablenschätzung (auch Instrumental Variable Analysis), die über einen sogenannten Korrekturfaktoransatz umgesetzt wird (s. Kapitel 6.1.2.6.1.2). Als zweiter Ansatz zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) wurde die sogenannte Negative Control Outcome-Analyse umgesetzt (s. Kapitel 6.1.2.6.2; s. Abbildung 6-3). Alle Auswertungen wurden gemäß des entwickelten SAP durchgeführt, der in den folgenden Kapiteln genauer dargestellt wird.



* In Schätzern 1 bis 8 können auch jeweils mehrere Schätzer inbegriffen sein.

Quellen: Duffy et al. (2002). Correcting for non-compliance bias in case–control studies to evaluate cancer screening programmes. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics*, *51*(2), 235–243. https://doi.org/10.1111/1467-9876.00266

Spix et al. (2016). Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *Journal of Medical Screening*, *23*(1), 44–49. https://doi.org/10.1177/0969141315597959

Hense et al. (2017). *Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen Mammographie-Screening-Programm—Vorhaben 3610S40002 und 3614S40002*. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2017050314273

Abbildung 6-3: Übersicht über die Auswertungsstrategien im bevölkerungsbasierten Ansatz.

6.1.2.4 Personenzeitbasierte Kohortenanalyse

In der personenzeitbasierten Kohortenanalyse wurde der Unterschied in der Brustkrebsmortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen für den Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019 evaluiert. Hierbei wurde für jede eingeschlossene Frau (s. Kapitel 6.1.2.4.1) individuell die Beobachtungszeit (Personenzeit) von der Einladung bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit bzw. bis zum Erreichen des Endpunktes „Tod durch Brustkrebs“ stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (s. Kapitel 6.1.2.4.3) berücksichtigt. Die Personenzeiten aller Frauen wurden dann dem jeweiligen MSP-Teilnahmestatus zugeordnet und über die Frauen aufsummiert.

In Abgrenzung zum Emulated Target Trial-Ansatz (s Kapitel 5.1.1 und Kapitel 6.1.2.5), bei dem Studienzeiträume jeweils erst ab der MSP-Vollimplementierung im Jahr 2009 beginnen konnten, wurde in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse die Implementierungsphase (2005 bis 2008 [13]) mitberücksichtigt. Den Studienzeitraum direkt mit Beginn der Implementierungsphase im Jahr 2005 festzulegen, war allerdings nicht möglich, da die Inzidenzmeldungen von Brustkrebserkrankungen für das gesamte Bundesland NRW ebenfalls erst ab 2005 verfügbar sind und somit kein Ausschluss prävalenter Brustkrebsfälle hätte erfolgen können. Deshalb wurde als Beginn des Studienzeitraums das Jahr 2007 gewählt. Dadurch war es mit einer zweijährigen Vorlaufzeit möglich, einen zumindest ausreichenden, wenn auch nicht vollständigen Zeitraum zum Ausschluss der prävalenten Brustkrebsfälle mit invasivem Mammakarzinom oder Carcinoma in situ der Brustdrüse sicherzustellen. In der Gruppe der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen konnte dieser Ausschluss weniger umfassend erfolgen als bei den MSP-Teilnehmerinnen. Aufgrund der Voraussetzung, dass 60 Monate vor MSP-Teilnahme keine Brustkrebsdiagnose vorliegen durfte, sollte das Ausmaß prävalenter Brustkrebsfälle bei MSP-Teilnehmerinnen deutlich geringer sein. Ein weiterer Vorteil des Beobachtungsbeginns im Jahr 2007 liegt darin, dass auch ältere Frauen, die während der Implementierungsphase (2005 bis 2008) das anspruchsberechtigte Alter erreicht hatten, mit in die Analysen eingeschlossen werden konnten. Der Studieneinschluss bis ein-

[13] Wie bereits dargelegt (s. Kapitel 1), wird im Rahmen dieses Ressortforschungsvorhabens die Implementierungsphase von 2005 bis einschließlich 2008 definiert. Dies kann auch für NRW vorausgesetzt werden, da dieses Bundesland zügig das MSP einführen konnte, so dass auch hier ab 2009 von einer vollständigen MSP-Teilnahmemöglichkeit ausgegangen werden kann.

schließlich 2016 wurde analog zu den Endpunktanalysen des kassenbasierten Ansatzes gewählt, so dass eine ausreichende Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019 gewährleistet werden konnte.

Eine wesentliche Herausforderung in der Umsetzung dieser personenzeitbasierten Kohortenanalyse bestand im unbekannten Einladungsdatum für MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, da dies in Deutschland aus datenschutzrechtlichen Gründen im Beobachtungszeitraum grundsätzlich für alle Frauen nicht gespeichert werden durfte. Seit der bundesweiten Verfügbarkeit des MSP im Jahre 2009 ist jedoch sichergestellt, dass Frauen zu ihrem 50. Geburtstag eine Einladung erhalten. Aus diesem Grund wurde für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse der Beobachtungsbeginn für Frauen der Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966 auf den 50. Geburtstag gesetzt. Das erste Einladungsdatum der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 konnte hingegen nicht mit dem 50. Geburtstag gleichgesetzt werden, da während der Implementierungsphase ein Versand von Einladungen durch die Zentrale Stellen (Nordrhein und Westfalen-Lippe) nach zufälliger Auswahl der dort anspruchsberechtigten Frauen gemäß den verfügbaren Kapazitäten der dortigen Screening-Einheiten erfolgte. Das Einladungsdatum musste in diesem Studienzeitraum daher simuliert werden (s. Kapitel 6.1.2.4.2 und Anhang L.1).
Darüber hinaus erfolgte eine Sensitivitätsanalyse, in der der Studienzeitraum erst nach der Implementierungsphase im Jahr 2009 beginnt und in der nur Geburtsjahrgänge von 1959 und 1966 eingeschlossen wurden. Weitere Informationen dazu können dem Anhang L.4 entnommen werden.

6.1.2.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In der personenzeitbasierten Kohortenanalyse fanden unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien Anwendung. Einschlussberechtigt waren prinzipiell alle Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre) mit Wohnsitz in NRW zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2016. Ausgeschlossen wurden Frauen, die mindestens eines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Frauen, die vor dem Jahr 2007 bereits am MSP teilgenommen hatten bzw. denen das erste virtuelle Einladungsdatum vor dem 01.01.2007 zugewiesen wurde;

- MSP-Teilnehmerinnen, die eine Brustkrebserkrankung (invasives Mammakarzinom oder Carcinoma in situ der Brustdrüse) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum Zeitpunkt der ersten MSP-Teilnahme hatten;
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die eine Brustkrebserkrankung (invasives Mammakarzinom oder Carcinoma in situ der Brustdrüse) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum simulierten Einladungsdatum hatten;
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebsdiagnose im Monat des virtuellen Einladungsdatums oder in den fünf darauffolgenden Monaten;
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Sterbezeitpunkt im Monat des virtuellen Einladungsdatums oder in den fünf darauffolgenden Monaten.

Die letzten beiden Ausschlusskriterien sind deshalb relevant, weil es sich hierbei um Frauen handelt, die aufgrund symptomatischer Brustkrebserkrankungen zum Zeitpunkt des virtuellen Einladungsdatums schon in diagnostischer Abklärung waren bzw. an einer anderen schweren Erkrankung litten und deshalb keine Möglichkeit hatten, am MSP teilzunehmen, auch wenn sie sich dafür hätten entscheiden wollen. Frauen, die an Brustkrebs verstorben sind, für die aber keine dazugehörige Inzidenzmeldung im LKR NRW vorlag (sogenannte Death Certificate Only (DCO)-Fälle), wurden in dieser personenzeitbasierten Kohortenanalyse zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die Sterbefälle werden somit zwar berücksichtigt, aber nicht dem Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ zugerechnet. Darin inbegriffen waren auch Brustkrebssterbefälle, deren Diagnose vor 2005 gestellt wurde (sogenannte prävalente Fälle, die aufgrund fehlender Inzidenzmeldungen nicht ermittelbar waren) oder deren Inzidenz aufgrund eines Zuzugs nach NRW nicht bekannt war. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Evaluation von Screeningprogrammen, da nur die inzidenzbasierte Brustkrebsmortalität durch Screening verändert werden kann.

6.1.2.4.2 Simulation des Einladungsdatums

Für den Zeitraum der Implementierung des MSP, also die Kalenderjahre 2006 bis 2008, konnte das Einladungsdatum (s. Kapitel 6.1.2.4) nicht mit dem 50. Geburtstag gleichgesetzt werden. Daher erfolgte für die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 eine Simulation des virtuellen Einladungsdatums.

Den jährlichen Evaluationsberichten der KoopG kann die jeweilige Einladungsquote des Berichtsjahres entnommen werden. Die KoopG konnte der Universität Münster zudem einen nicht öffentlich zugänglichen Datenbestand zur Verfügung stellen, der ab dem Kalenderjahr 2006 die Gesamtzahl der Einladungen, bestehend aus den von den Zentralen Stellen versendeten Einladungen und den Selbsteinladungen der Frauen im anspruchsberechtigten Alter, enthält. Dieser Datenbestand war nach Screening-Einheiten und Bundesländern sowie ab dem Kalenderjahr 2014 zusätzlich noch nach 5-Jahres-Altersgruppen stratifiziert. Damit lagen Informationen über die Anzahl der versendeten Einladungen für die Implementierungsphase in NRW von 2005 bis 2008 vor. Da in den Analysedatenbeständen des bevölkerungsbasierten Ansatzes die Anzahl der MSP-Teilnehmerinnen pro Monat bekannt war, konnte mithilfe dieser beiden Informationen (Gesamtzahl der Einladungen; MSP-Teilnehmerinnen) die Anzahl der an die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen verschickten Einladungen in NRW geschätzt werden. Dazu wurden erst monatsweise Zufallsstichproben von Frauen gezogen, die in der Implementierungsphase nicht am MSP teilgenommen hatten und im jeweiligen Monat im anspruchsberechtigten Alter waren, um ihnen dann ein virtuelles Einladungsdatum zuzuordnen. Lag das letzte virtuelle Einladungsdatum mindestens 22 Monate zurück, hatte die Frau noch nie am MSP teilgenommen oder lag die erste MSP-Teilnahme noch mindestens 22 Monate in der Zukunft, wurde die Frau in den Pool der anspruchsberechtigten Frauen aufgenommen. Alle Frauen, die bis zum Ende der Implementierungsphase noch kein virtuelles Einladungsdatum zugeordnet bekommen hatten, wurde ein Zufallsdatum im Jahr 2009 zugewiesen.
Weitere Informationen über die Bestimmung des virtuellen Einladungsdatums finden sich im Anhang L.1.

6.1.2.4.3 Exposition (Teilnahme am MSP)

Das LKR NRW hat über ein Abgleichverfahren mit den Screening-Einheiten unter anderem Informationen darüber vorliegen, welche Frauen zu welchem Zeitpunkt am MSP teilgenommen haben. Da diese Informationen zur Screeninghistorie auch der Universität Münster zur Verfügung gestellt wurden (s. Kapitel 6.1.2.1), konnte im Falle einer Inanspruchnahme der Früherkennungsuntersuchung eine Zuordnung der Frauen zu MSP-Teilnehmerinnen oder andernfalls zu MSP-Nicht-Teilnehmerinnen vorgenommen

werden. Die Zeit vom virtuellen Einladungsdatum (bzw. 50. Geburtstag für Frauen ab dem Geburtsjahrgang 1959) bis zur ersten MSP-Teilnahme wurde dabei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zugeordnet, d.h. die Zeit von der ersten MSP-Teilnahme bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums den MSP-Teilnehmerinnen.

6.1.2.4.4 Endpunkt Tod durch Brustkrebs

Der primäre Endpunkt war „Tod durch Brustkrebs“, d.h. Sterbefälle aufgrund von inzidenten Brustkrebserkrankungen. Es wurden Brustkrebsmortalitätsraten für die Gruppen der MSP-Teilnehmerinnen und der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen berechnet und daraus das relative Risiko, hier eine Mortality Rate Ratio (MRR), als naiver Effektschätzer bestimmt.

6.1.2.4.5 Nachbeobachtungszeitraum

Im Zeitraum von 2007 bis 2016 begann der Studieneinschluss von Frauen der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 mit dem simulierten Einladungsdatum und für die Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966 mit dem 50. Geburtstag (s. Kapitel 6.1.2.4.1 und Kapitel 6.1.2.4.2). Der Nachbeobachtungszeitraum für inzidente Brustkrebsdiagnosen und Brustkrebssterbefälle endete jeweils am 31.12.2019. Die Nachbeobachtungszeit der Frauen betrug somit mindestens drei Jahre und maximal 13 Jahre.

6.1.2.4.6 Statistische Analysen

Für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse wurde zunächst ebenfalls die Personenjahrtabelle berechnet, in der hier aber nicht die inzidenten Brustkrebserkrankungen (s. Kapitel 6.1.2.2), sondern die Brustkrebssterbefälle stratifiziert nach Alter, Kalenderjahr und MSP-Teilnahmestatus gezählt wurden. Dies erfolgte sowohl für die gesamte Studienkohorte als auch stratifiziert für das Alter bei Studieneintritt in 5-Jahres-Altersgruppen. Auch hier erfolgte eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse in Form von Lexis-Diagrammen.

Für die statistische Analyse wurde angenommen, dass die Brustkrebsmortalitätsraten in jeder Zelle des Lexis-Diagramms konstant sind, sich aber von Zelle zu Zelle unterscheiden können. Die Anzahl der Sterbefälle ist dann in diesem Modell Poisson-verteilt.

Der Effekt der MSP-Teilnahme wurde in einem multivariablen Poisson-Regressionsmodell adjustiert für Alter und Kalenderjahr (jeweils modelliert über einen Restricted Cubic Spline sowie eine Interaktion zwischen beiden Termen) als Relatives Risiko (Cumulative Incidence Ratio) geschätzt. Die berechneten naiven relativen Risiken (5-Jahres-Altersgruppen sowie insgesamt) unterlagen aber wie ausführlich dargestellt einer Verzerrung durch Selbstselektion und mussten im Nachgang noch korrigiert werden (s. Kapitel 6.1.2.6). Die Unsicherheit des Effektschätzers wurde mit Hilfe von aus der Poisson-Regression entnommenen 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.

6.1.2.5 Emulated Target Trial

Die Abschätzung der Effekte der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität in der anspruchsberechtigten Bevölkerung der 50- bis 69-jährigen Frauen in NRW fand auch mithilfe des Studiendesigns eines Emulated Target Trial unter Nutzung des sogenannten Clone Censor Weight-Ansatzes statt.

Von 2009 bis 2016 wurden jeweils Trials mit dem ersten Tag eines Quartals als Startzeitpunkt (Baseline) gebildet, in denen nur die Frauen eingeschlossen wurden, die die Einschlusskriterien zu diesem Zeitpunkt erfüllten (s. Kapitel 6.1.2.5.1). Die Berücksichtigung der Frauen für jede der insgesamt 32 Trials erfolgte demzufolge individuell, so dass auch der Nachbeobachtungszeitraum variierte (s. Kapitel 6.1.2.5.4). In diesem Ansatz war es nicht notwendig, virtuelle Einladungsdaten zu simulieren, da durch die Nutzung sequenzieller Trials der Expositionsstatus (hier MSP-Teilnahmestatus) jeweils zu Quartalsbeginn festgelegt werden konnte.

6.1.2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Aufnahme in einen Trial mussten die Frauen in dem jeweiligen Baselinequartal verschiedene Einschlusskriterien erfüllen. Gleichzeitig gab es auch spezifische Kriterien, die unmittelbar zum Ausschluss von Frauen aus einem Trial führten. Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte für jede Frau und jeden Trial von neuem.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien zur Baseline wurden definiert:
Eingeschlossen wurden zunächst alle Frauen mit Wohnsitz in NRW und im anspruchs-

berechtigten Alter von 50 bis 69 Jahren von 2009 bis 2016. Ausgeschlossen wurden danach jene Frauen,

- bei denen in den letzten drei Jahren vor dem Baselinequartal eine Mammographie durchgeführt worden war;
- bei denen bereits vor dem Baselinequartal Brustkrebs (invasives Mammakarzinom oder Carcinoma in situ der Brustdrüse) diagnostiziert wurde;
- die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber im Baseline- oder im Folgequartal eine Brustkrebsdiagnose erhalten haben;
- die im Baselinequartal nicht am MSP teilgenommen haben, aber im Baseline- oder im Folgequartal verstorben sind.

6.1.2.5.2 Exposition (Teilnahme am MSP)

Verglichen wurden die beiden MSP-Teilnahme Strategien „***zur Baseline gescreent***“ vs. „***zur Baseline nicht gescreent***“. Die Teilnahme am MSP wurde auch in diesem Studiendesign entsprechend der Exposition in Kapitel 6.1.2.4.3 definiert. Die Prüfung des Expositionsstatus erfolgt für jeden Trial bzw. für jedes Baselinequartal separat. Im Gegensatz zur primären Analyse im kassenbasierten Ansatz (s. Kapitel 5.1.2.2) ist im bevölkerungsbasierten Ansatz per Definition („zur Baseline gescreent“ vs. „zur Baseline nicht gescreent“) innerhalb der einzelnen Trials kein Wechsel der MSP-Teilnahme Strategie möglich, es wird nur die Exposition im Baselinequartal betrachtet. Statistisch gesehen bedeutet dies, dass bei einer Änderung des MSP-Teilnahmestatus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums eines Trials keine Zensierung der MSP-Teilnehmerinnen oder MSP-Nicht-Teilnehmerinnen erfolgt. Diese würde eine Gewichtung für die Wahrscheinlichkeit einer Zensierung zu diesem Zensierungszeitpunkt erfordern, was aufgrund der fehlenden Information zu potenziellen Confoundern im bevölkerungsbasierten Ansatz nicht möglich ist. Konkret betrifft dies Frauen, die im Baselinequartal eines Trials MSP-Nicht-Teilnehmer-innen sind, aber im Nachbeobachtungszeitraum am MSP teilnehmen. Diese Frauen zählen im entsprechenden Trial immer als MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Sollte eine solche Frau nach der in den Folgequartalen erfolgten MSP-Teilnahme an Brustkrebs erkranken und daran versterben, würde dieser Brustkrebssterbefall in diesem Trial daher der Gruppe der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zugeordnet werden. Dies würde bei dieser Frau alle Trials betreffen, die vor der MSP-Teilnahme

starten. Sobald das Baselinequartal mit dem Quartal der MSP-Teilnahme übereinstimmt, gilt die Frau in diesem Trial als MSP-Teilnehmerin und ihr Versterben an Brustkrebs würde der Gruppe der MSP-Teilnehmerinnen zugeordnet werden. Über die sequenziellen Trials einer Frau hinweg ist also unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen Einschlussinformationen eine Änderung des MSP-Teilnahmestatus möglich.

6.1.2.5.3 Endpunkt Tod durch Brustkrebs

Der primäre Endpunkt war „Tod durch Brustkrebs“, d.h. Sterbefälle aufgrund von inzidenten Brustkrebserkrankungen. Deshalb wurden kumulative Brustkrebsmortalitäten für die Gruppen der „zur Baseline gescreenten“ und der „zur Baseline nicht gescreenten“ Frauen berechnet. Das Verhältnis der kumulativen 10-Jahres-Brustkrebsmortalität dieser beiden Gruppen wurde anschließend als naives Relatives Risiko berichtet und wie auch in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse im Nachgang für Selbstselektionsbias (Confounding) korrigiert.

6.1.2.5.4 Nachbeobachtungszeitraum

Die Beobachtungszeit startet jeweils am ersten Tag eines Baselinequartals. Als Baselinequartale wurden alle Quartale in den Jahren 2009 bis 2016 festgelegt, wobei Frauen in den einzelnen Trials nur gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt wurden. Die Nachbeobachtungszeit der inzidenten Brustkrebsdiagnosen und der Brustkrebssterbefälle endete jeweils zum 31.12.2019.

6.1.2.5.5 Statistische Analysen

In der Emulated Target Trial-Analyse im bevölkerungsbasierten Ansatz wurden die Daten aller emulierten Trials gepoolt und zusammen ausgewertet. Zunächst wurden Aalen-Johansen-Plots umgesetzt, bei denen keine Zensierung der konkurrierenden Ereignisse, d.h. Tod durch andere Ursachen, erfolgte. Demzufolge wurde der totale Effekt der Teilnahme am MSP geschätzt, da abgesehen vom Alter keine weiteren Confounderinformationen vorlagen und somit keine Gewichtung für die Wahrscheinlichkeit einer Zensierung erfolgen konnte. Es wurden die für die 5-Jahres-Altersgrupen naiven Effektschätzer berechnet. Auch ein altersstandardisierter naiver Schätzer wurde bestimmt (s.

Anhang M). Die Unsicherheit des Effektschätzers wurde über 95 %-Bootstrap Konfidenzintervalle dargestellt, wobei jeweils 500 Bootstrapläufe durchgeführt wurden. Die Grenzen des Konfidenzintervalls stellten entsprechend die 2,5 %- und 97,5 %-Perzentile der Bootstrapläufe dar.

6.1.2.6 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding)

In allen Studiendesigns des Ressortforschungsvorhabens ist der Vergleich der Brustkrebsmortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen durch Selbstselektion verzerrt, da die beiden Gruppen sich hinsichtlich diverser Faktoren, die Einfluss auf die Brustkrebsinzidenz oder -mortalität haben, unterscheiden.
Eine direkte Korrektur des daraus resultierenden Selbstselektionsbias (Confounding), wie sie im kassenbasierten Ansatz mithilfe der (zeitabhängigen) Adjustierung durchgeführt wurde (s. Kapitel 5.1.1), war aufgrund fehlender Informationen zu Komorbiditäten und soziodemografischen Daten im bevölkerungsbasierten Ansatz nicht möglich. Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurden in den Studiendesigns der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und des Emulated Target Trials daher verschiedene indirekte Verfahren zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) angewendet, um so am Ende möglichst unverzerrte, d.h. kausale Effektschätzer zu erhalten (s. Abbildung 6-3).

Grundsätzlich lassen sich die verwendeten Korrekturverfahren in zwei Ansätze unterteilen, denen unterschiedliche Kausalannahmen zugrunde liegen und deren Anwendung jeweils zu unterschiedlich interpretierbaren Effektschätzern führt. Das ist zum einen die Instrumentvariablenanalyse und zum anderen die Negative Control Outcome-Analyse. In einer Instrumentvariablenanalyse greift man (unter definierten Annahmen) bei der Schätzung des Effekts einer bestimmten Exposition (hier MSP-Teilnahme) auf einen Endpunkt (hier Tod durch Brustkrebs) auf eine dritte Variable (das „Instrument“) zurück, deren Zusammenhang mit der Exposition bekannt ist und deren Zusammenhang mit dem Endpunkt nicht durch die gleichen Verzerrungsquellen beeinflusst wird wie bei der Exposition selbst. Typischerweise ist diese dritte Variable bei der Evaluation von Früherkennungsprogrammen als räumliche Zuordnung zu einer Region definiert, wobei eine Kontrollregion ohne Früherkennungsprogramm zum Vergleich herangezogen wird. Da das MSP in Deutschland bundesweit zeitgleich und somit ohne Kontrollregion eingeführt wurde, musste statt einer räumlichen Variablen eine zeitliche definiert werden (hier

Regierungsbezirk Münster in NRW vor Einführung des MSP), was einige weitere Anpassungen notwendig machte. Mithilfe dieser Instrumentvariablenanalysen wird typischerweise der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (Average Treatment Effect on the Treated, ATT; s. Kapitel 5.1.4.2.1) geschätzt.

Die Negative Control Outcome-Analysen greifen im Gegensatz hierzu nicht auf eine externe Kontrollgruppe zurück, sondern nutzen als Kontrolle und zur Korrektur für die entstandenen Verzerrungen die gleiche Studienpopulation bzw. in einer Variante hiervon eine Subkohorte der Studienpopulation. In diesen Analysen wird die MSP-Teilnahme aber mit jeweils anderen Endpunkten (hier „Tod durch Pankreaskarzinom“ oder „Tod durch Ovarialkarzinom“ im klassischen Ansatz, ein komplex zusammengesetzter Mortalitätsendpunkt im erweiterten Ansatz) in Assoziation gesetzt, die selbst nicht von der MSP-Teilnahme beeinflusst sein können. In diesen Analysen wird der durchschnittliche Behandlungseffekt (Average Treatment Effect, ATE) bestimmt (s. Kapitel 5.1.4.2.1).

Unter der Annahme, dass der durchschnittliche Behandlungseffekt (hier Effekt der MSP-Teilnahme) unter den behandelten Personen (hier MSP-Teilnehmerinnen) repräsentativ für den Effekt ist, den die gesamte anspruchsberechtigte Bevölkerung bei einer MSP-Teilnahme erwarten könnte, kann der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) als durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE) interpretiert werden. In diesem Fall würde keine Heterogenität in den Effektgrößen vorliegen und die MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen würden in gleichem Maße von dieser Früherkennungsmaßnahme profitieren.

6.1.2.6.1 Korrekturfaktorenansatz

Um die kausalen Auswirkungen der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität zu ermitteln, ist es notwendig, den Effekt der Früherkennungsmaßnahme von der durch andere Faktoren verursachten höheren Brustkrebsmortalität bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zu trennen. In der Instrumentvariablenanalyse, die im Ressortforschungsvorhaben mittels Korrekturfaktorenansatz umgesetzt wurde, wird hierzu eine Schätzung der Brustkrebsmortalität für zwei Gruppen benötigt: 1) Frauen in der zur untersuchenden Population (Studiengruppe, *S*), die nicht an der Früherkennungsmaßnahme teilnehmen, und 2) Frauen in einer Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe, *C*), die nicht zum MSP eingeladen wurden.

Die in einer Beobachtungsstudie, also in der Studiengruppe, direkt messbare Größe ist der Unterschied zwischen dem Risiko an Brustkrebs zu versterben bei den MSP-Teilnehmerinnen (P_{S1}) und dem Risiko an Brustkrebs zu versterben bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{S0}), z.B. in Form eines relativen Risikos (P_{S1}/P_{S0}). Da dieser Unterschied aber durch die Selbstselektion verzerrt ist, muss eine Kontrollgruppe aus Frauen, die nie zum MSP eingeladen wurden, herangezogen werden. In dieser Kontrollgruppe sind Frauen, die am MSP teilgenommen hätten, wenn ihnen dieses angeboten worden wäre (virtuelle MSP-Teilnehmerinnen, C_1), und Frauen, die trotz Angebot nicht am MSP teilgenommen hätten (virtuelle MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, C_0). Unter der Annahme, dass die Frauen der Kontrollgruppe aus derselben Grundgesamtheit kommen wie die Studiengruppe, es also keinen systematischen Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Brustkrebsmortalität gibt, wäre P_{S1}/P_{C1} der von Selbstselektion unverzerrte Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität unter den MSP-Teilnehmerinnen – also der Vergleich der Brustkrebsmortalität bei Frauen, die aktuell (in der Studiengruppe) tatsächlich am MSP teilgenommen haben mit der Brustkrebsmortalität der Frauen aus der Kontrollgruppe, die teilgenommen hätten, wenn ihnen das MSP angeboten worden wäre (virtuelle MSP-Teilnehmerinnen). Die Brustkrebsmortalität von virtuellen MSP-Teilnehmerinnen ist dabei jedoch nicht direkt beobachtbar, da nicht bekannt ist, welche Frauen in der Kontrollgruppe am MSP teilgenommen hätten und welche nicht. Um die Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe dennoch ableiten zu können, muss zunächst festgelegt werden, welcher Anteil der Frauen der Kontrollgruppe teilgenommen hätte. Dieser Anteil der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen an allen Frauen der Kontrollgruppe wird als MSP-Teilnahmequote (f_C) bezeichnet. Im Korrekturfaktorenansatz (Duffy et al., 2002; Spix et al., 2016) wird üblicherweise angenommen, dass die MSP-Teilnahmequote der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen (f_C) der MSP-Teilnahmequote in der tatsächlichen Studiengruppe (f_S) entspricht (s. Abbildung 6-4). Zweite wichtige Annahme des Korrekturfaktorenansatzes ist, dass die Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der erwarteten Mortalität der tatsächlichen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen entsprechen würde, wenn kein Confounding vorliegen würde.

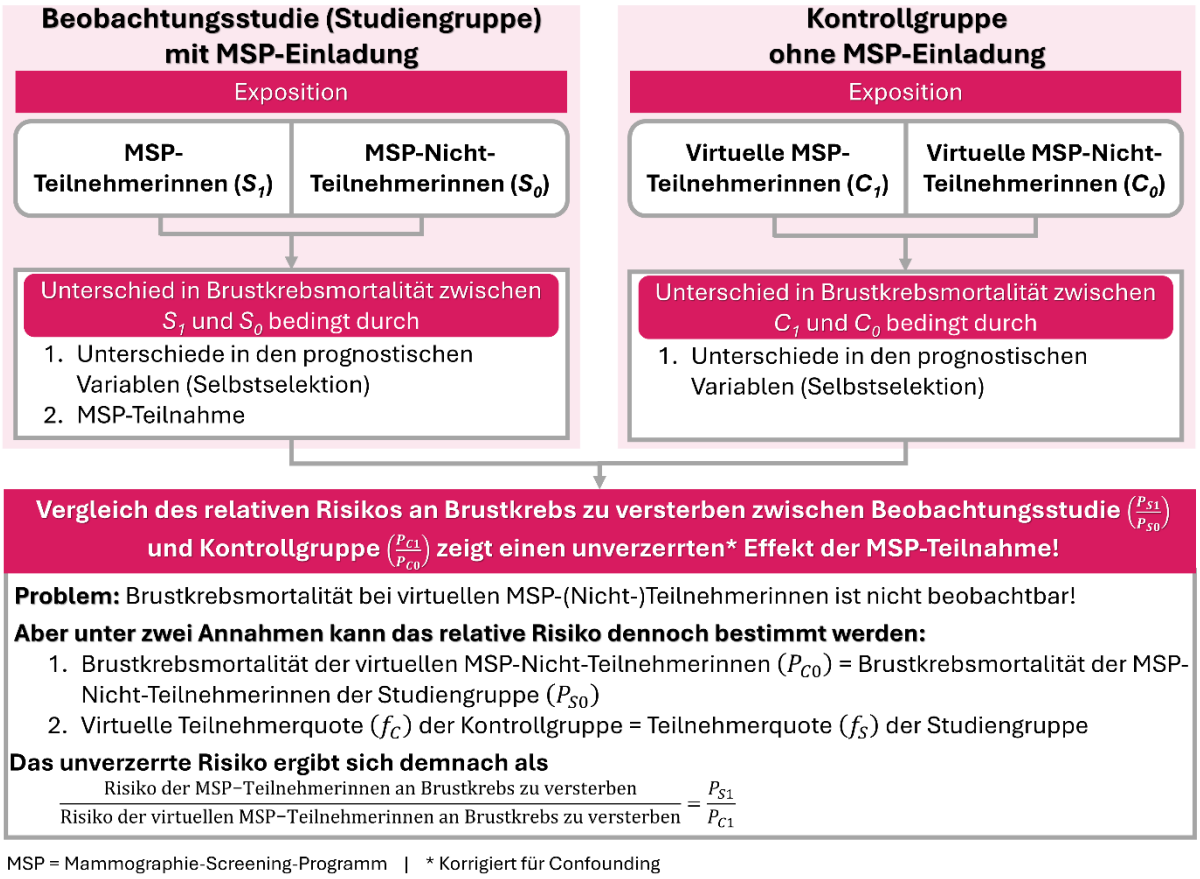


Abbildung 6-4: Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) basierend auf dem Korrekturfaktoransatz von Duffy et al. (2002). Terminologie in Anlehnung an Spix et al. (2016).

Die Auswahl der Kontrollgruppe ist entscheidend für die Validität der Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding). Im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens wurden daher im Sinne der Triangulation verschiedene Ansätze zur Schätzung der Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen gewählt (s. Kapitel 6.1.2.6.1.1 bis Kapitel 6.1.2.6.1.3). Neben dem ursprünglichen Korrekturfaktorenansatz wurde auch auf Basis der Weiterentwicklung nach Spix et al. (2016) eine vorhabenspezifische Ableitung von Korrekturfaktoren vorgenommen. Das methodische Vorgehen sowie die zugrunde liegenden Annahmen zur Berechnung der einzelnen notwendigen Größen (unter anderem Bestimmung der virtuellen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) und des daraus resultierenden Korrekturfaktors werden im Folgenden dargestellt.

6.1.2.6.1.1 Ursprünglicher Korrekturfaktorenansatz

In der ersten Beschreibung des Korrekturfaktorenansatzes schätzten Duffy et al. (2002) den Einfluss der Teilnahme an einem MSP auf die Brustkrebsmortalität in einer Fall-

Kontroll-Studie. Ihre Überlegungen basierten auf einer Methode von Cuzick et al. (1997) zur Korrektur von Non-Compliance in einem RCT zum Vergleich der Brustkrebsmortalität mit und ohne MSP-Angebot. Duffy et al. (2002) führten diesen Ansatz weiter, um für Selbstselektionsbias (Confounding) in einer Beobachtungsstudie zur Brustkrebsmortalität von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zu korrigieren. Als Kontrollgruppe nutzten sie die Daten einer Population nicht eingeladener Frauen aus bereits publizierten RCTs zur Wirksamkeit eines MSP (Andersson et al., 1988; Bjurstam et al., 1997; Frisell et al., 1997; Miller et al., 1992; Tabàr et al., 1992). Sie formulierten einen „Selbstselektionsparameter" (D_r) als das relative Risiko, an Brustkrebs zu versterben, für die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ihrer Studiengruppe (P_{S0}) im Vergleich zu den Frauen in der nicht eingeladenen Kontrollgruppe der klinischen Studien (P_C). Unter den beiden Annahmen, das die virtuelle MSP-Teilnahmequote der Kontrollgruppe (f_C) gleich der MSP-Teilnahmequote der Studiengruppe (f_S) und die Brustkrebsmortalität bei virtuellen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{C0}) gleich der Brustkrebsmortalität bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der Studiengruppe (P_{S0}) sind, konnten Duffy et al. (2002), aus dem beobachteten relativen Risiko der Studiengruppe (P_{S1}/P_{S0}) und dem aus den klinischen Studien berechneten Selbstselektionsparameter ($D_r = P_{S0}/P_C$) dann den kausalen Effektschätzer (P_{S1}/P_{C1}) berechnen.

Der ursprüngliche Korrekturfaktoransatz wird auch im bevölkerungsbasierten Ansatz verwendet, auch wenn Duffy et al. (2002) nicht direkt einen Korrekturfaktor abgeleitet haben. Der von Spix et al. (2016) später formulierten Korrekturfaktor (s. Kapitel 6.1.2.6.1.2) kann nach der Arbeit von Duffy et al. (2002) mithilfe der Formel 6-1 bestimmt werden:

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{f_s \times D_r}{1 - (1 - f_s) \times D_r} \tag{6-1}$$

D_r = Selbstselektionsparameter
f_S= MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen

In der Berechnung wird der von Duffy et al. (2002) aus gepoolten klinischen Studien ermittelte und seither häufig verwendete Selbstselektionsparameter (D_r) von 1,36 beibehalten (Duffy et al., 2002, 2020). Die MSP-Teilnahmequote soll nach Duffy et al. (2002) jeweils individuell aus der zu untersuchende Studienpopulation entnommen werden und wurde auf Basis der Daten der personenzeitbasierten Kohortenanalyse (s.

Kapitel 6.1.2.6.1.3) bestimmt.

Im Folgenden wird der Korrekturfaktoransatz nach Spix et al. (2016) vorgestellt, in dem auch eine Herleitung der Formel zur Berechnung des Korrekturfaktors erfolgen wird. Diese Ausführungen können zu einem besseren Verständnis der zuvor oben aufgeführten Formel 6-1 beitragen. Auch die Bestimmung des MSP-Teilnahmequote wird dort dargelegt.

Da Duffy et al. (2002) keine altersspezifischen Selbstselektionsparameter abgeleitet hatten, wurde in diesem Ansatz nur ein Korrekturfaktor für die gesamte Altersgruppe berechnet. Unter Berücksichtigung der in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und im Emulated Target Trial-Ansatz berechneten naiven Effektschätzer wurden schließlich die jeweiligen kausalen relativen Risiken bestimmt. Auch das Vorgehen dieser Berechnung wird im folgenden Unterkapitel 6.1.2.6.1.2 näher dargestellt.

6.1.2.6.1.2 Weiterentwickelter Korrekturfaktorenansatz nach Spix et al. (2016)

Spix et al. (2016) haben den ursprünglichen Ansatz nach Duffy et al. (2002) und Cuzick et al. (1997) klarer formalisiert und einen sogenannten Korrekturfaktor abgeleitet, um von den beobachteten, durch Selbstselektion verzerrten Risikounterschieden (sogenannter naiver Effektschätzer) in der Studiengruppe direkt zu unverzerrten Risikounterschieden (sogenannter kausaler Effektschätzer) zu gelangen. Angewendet auf eine Beobachtungsstudie zur Evaluation der Brustkrebsmortalität, wie sie hier im bevölkerungsbasierten Ansatz des Ressortforschungsvorhabens durchgeführt wurde, ergeben sich unter Beibehaltung der Annahmen $f_C = f_S$ und $P_{C0} = P_{S0}$ (s. Kapitel 6.1.2.6.1.1) folgende Zusammenhänge:

Unverzerrter (kausaler) Vergleich = beobachteter (naiver) Vergleich × ***Korrekturfaktor***

$$\frac{P_{S1}}{P_{C1}} = \frac{P_{S1}}{P_{S0}} \times \frac{\boldsymbol{P_{S0}}}{\boldsymbol{P_{C1}}} \qquad (6\text{-}2)$$

P_{C1} = Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe
P_{S0} = Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
P_{S1} = Brustkrebsmortalität der MSP-Teilnehmerinnen

Der Korrekturfaktor (P_{S0}/P_{C1}) kann unter den Annahmen $f_C = f_S$ und $P_{C0} = P_{S0}$ wie folgt geschätzt werden:

(1) Schätzung der Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe:

$$P_C = f_s \times P_{C1} + (1 - f_s) \times P_{so} \quad (6\text{-}3)$$

f_S = MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen (entspricht f_C)
P_C = Brustkrebsmortalität der Kontrollgruppe
P_{C1} = Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe
P_{S0} = Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (entspricht P_{C0})

(2) Daraus folgt:

$$\frac{1}{P_{C1}} = \frac{f_s}{P_C - (1 - f_s) \times P_{S0}} \quad (6\text{-}4)$$

f_S = MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen (entspricht f_C)
P_C = Brustkrebsmortalität der Kontrollgruppe
P_{C1} = Brustkrebsmortalität der virtuellen MSP-Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe
P_{S0} = Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (entspricht P_{C0})

(3) Damit lässt sich dann der Korrekturfaktor ableiten als:

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{f_s \times P_{S0}}{P_C - (1 - f_s) \times P_{S0}} \quad (6\text{-}5)$$

f_S = MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen (entspricht f_C)
P_C = Brustkrebsmortalität der Kontrollgruppe
P_{S0} = Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (entspricht P_{C0})

Zur Bestimmung der kausalen relativen Risiken wurden somit die Brustkrebsmortalität der MSP-Teilnehmerinnen, die Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen und die Brustkrebsmortalität der Frauen der Kontrollgruppe sowie die MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen benötigt. Mithilfe des Korrekturfaktors wird dann der Unterschied in der beobachteten Brustkrebsmortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (naiver Effektschätzer) korrigiert, um den (für Selbstselektion) unverzerrten Schätzer des Effekts der MSP-Teilnahme (kausaler Effektschätzer) zu bestimmen.

Spix et al. (2016) sprachen sich dafür aus, dass die Elemente des Korrekturfaktors, in Abgrenzung zum ursprünglichen Korrekturfaktorenansatz nach Duffy et al. (2002), so direkt wie möglich aus den zu untersuchenden Daten abgeleitet werden, um möglichst valide Daten zur MSP-Teilnahmequote und zur Mortalität in der Kontrollgruppe zu erhalten. Die Schätzungen für f_S (und damit f_C) sowie von P_{S0} (und damit P_{C0}) können dabei

direkt in der Studienpopulation der Beobachtungsstudie geschätzt werden. Die Schätzung für P_C, also die Mortalität (hier Brustkrebsmortalität) der gesamten Kontrollgruppe, sollte ebenfalls auf Daten basieren, die in direktem Zusammenhang mit den Studiendaten stehen. Da eine solche Gruppe in den meisten Fällen nicht verfügbar ist, sollte laut Spix et al. (2016) das Ausmaß der potenziellen Verzerrung abgeschätzt werden, indem man verschiedene plausible Szenarien für P_C entwickelt und darauf basierend eine Reihe von Korrekturfaktoren berechnet werden. Dieses Vorgehen soll es ermöglichen, die Sensitivität der Ergebnisse gegenüber unterschiedlichen Annahmen zu P_C zu untersuchen und somit die Robustheit der Schlussfolgerungen im Sinne einer Triangulation zu überprüfen.

6.1.2.6.1.3 Vorhabenspezifische Weiterentwickelung des Korrekturfaktorenansatzes

Im Ressortforschungsvorhaben stand aufgrund der flächendeckenden Einführung des MSP in Deutschland ab 2005 keine Kontrollgruppe aus derselben (regionalen) Grundgesamtheit aus dieser Zeit zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde für den Regierungsbezirk Münster eine sogenannte historische Kontrollkohorte für die Jahre 2000 bis Ende 2004 – also vor MSP-Implementierung in Deutschland – von Hense et al. (2017) definiert. Da sich die Brustkrebsmortalität im Zeitverlauf jedoch auch durch säkulare Trends aufgrund von Fortschritten in Diagnostik und Therapie (Aarts et al., 2019; Miglietta et al., 2022; Sledge et al., 2014; Yaffe et al., 2008) und damit unabhängig vom Angebot des MSP verändert hat, wurde für die Bestimmung der Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe neben der historischen Kontrollkohorte zusätzlich ein Trendfaktor berücksichtigt.

$$\text{Korrekturfaktor} = \frac{f_s \times P_{S0}}{P_{C^*} - (1 - f_s) \times P_{S0}} \tag{6-6}$$

f_S = MSP-Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Frauen
P_C*= Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der Kontrollgruppe, als Produkt der Mortalität der historischen Kontrollkohorte und des jeweiligen Trendfaktors
P_{S0} = Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen

Es musste ebenfalls bedacht werden, dass im Ressortforschungsvorhaben sowohl bei der Ermittlung der Brustkrebsmortalität der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen als auch der der Kontrollgruppe nur neu auftretender (sogenannte

inzidenter) Brustkrebs als Ursache des nachfolgenden Todes durch Brustkrebs berücksichtigt werden durfte (inzidenzbasierte Brustkrebsmortalität).

In die historische Kontrollkohorte wurden alle Frauen aus dem Regierungsbezirk Münster eingeschlossen, die am Stichtag 31.12.1999 im anspruchsberechtigten Alter zwischen 50 und 69 Jahren waren. Reduziert wurde diese Grundgesamtheit dabei um die prävalenten Brustkrebsfälle der fünf Jahre vor dem Stichtag. Bereits in den Machbarkeitsstudien von Hense et al. (2017) wurde die kumulative 5-Jahres-Mortalität (2000 bis 2004) für invasiven Brustkrebs für 5-Jahres-Altersgruppen sowie für die Gruppe der 50 bis 69-jährigen Frauen insgesamt berechnet, die nun in den hier vorgestellten Analysen Anwendung findet.

Zur Ableitung des Trendfaktors wurden während der Hauptstudie II verschiedene Ansätze entwickelt, die im Sinne der Triangulation unterschiedliche Annahmen zu säkularen Trends der Brustkrebsmortalität mit komplementären Stärken und Schwächen untersuchen (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1 bis Kapitel 6.1.2.6.1.3.4).

Weitere Variablen des Korrekturfaktors, wie er im Ressortforschungsvorhaben verwendet wurde, sind die Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen sowie die MSP-Teilnahmequote. Die Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen wurde als kumulative 5-Jahres-Mortalität im Emulated Target Trial-Ansatz berechnet, da dies ein von möglichen zeitabhängigen Verzerrungen nicht betroffener Schätzer ist und damit als unverzerrter Schätzer zu interpretieren ist. Diese wurde in allen Analysen einheitlich berücksichtigt. Die MSP-Teilnahmequote wurde altersgruppenübergreifend im Rahmen der personenzeitbasierten Kohortenstudie bestimmt, in dem die Personenzeit der MSP-Teilnehmerinnen durch die gesamten Personenzeit der Studienpopulation (Summe aus der Personenzeit der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) geteilt wurde.

$$\boldsymbol{f_S} = \frac{\text{Personenzeit der MSP-NTN}}{\text{Gesamte Personenzeit}^*} \qquad (6\text{-}7)$$

f_S = MSP-Teilnahmequote
MSP = Mammographie-Screening-Programm
MSP-NTN = MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
* Summe der Personenzeit der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen.

Dies war notwendig, da die MSP-Teilnahmequote keine zeitlich stabile Größe ist, sondern aufgrund der Möglichkeit der Entscheidung für eine MSP-Teilnehme über 20 Jahre hinweg als dynamische Größe betrachtet werden muss. Wenn z.B. die MSP-Teilnahmequote pro Screeningrunde 50 % ist, ergibt sich daraus, dass 85 % aller anspruchsberechtigten Frauen zumindest einmal am MSP teilgenommen haben (s. Kapitel 6.2). Eine personenzeitbasierte MSP-Teilnahmequote bildet diesen dynamischen Prozess ab und ermöglicht die Ableitung eines gewichteten Mittels der MSP-Teilnahmequote über die unterschiedlichen Zeitachsen. Die daraus resultierende MSP-Teilnahmequote ist in allen Primäranalysen einheitlich berücksichtigt worden. In Sensitivitätsanalysen wurden zudem Variationen der MSP-Teilnahmequote betrachtet (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.5).
Da in den primären Analysen die oben genannten Faktoren konstant gehalten wurden, unterscheiden sich die abgeleiteten Korrekturfaktoren somit nur durch die verschiedenen Trendfaktoren, die zur Korrektur der Brustkrebsmortalität in der historischen Kontrollkohorte für zeitliche Trends eingesetzt wurde. Die verschiedenen Ansätze zur Ableitung und Implementierung des Trendfaktors im Ressortforschungsvorhaben werden im Folgenden im Detail dargestellt.

6.1.2.6.1.3.1 Bestimmung eines Trendfaktors für NRW

In den Machbarkeitsstudien wurden von Hense et al. (2017) lineare Trendfaktoren bestimmt, die die kumulative Brustkrebsmortalität von 50- bis 69-jährigen Frauen im Zeitraum von 2000 bis 2004 mit der kumulativen Brustkrebsmortalität im Zeitraum von 2008 bis 2012 für 5-Jahres-Altersgruppen im Regierungsbezirk Münster verglichen.

Im Rahmen der Hauptstudie II wurde die Bestimmung der Trendfaktoren modifiziert und auf NRW ausgeweitet. Hierzu wurden die von IT.NRW bereitgestellten Datenbestände (s. Kapitel 6.1.1, Anhang K.1: Tabelle K-2 und Anhang K.2) zur mittleren weiblichen Bevölkerung [14] sowie zur Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen pro Kalender- und Lebensjahr verwendet. Die entsprechenden Brustkrebsmortalitätsraten (für 1- und 5-Jahres-Altersgruppen sowie für 50- bis 69-jährige Frauen je 100.000) konnten je Kalenderjahr berechnet werden, indem die Anzahl der Brustkrebssterbefälle im jeweiligen Alter durch die Größe der mittleren Bevölkerung im selben Alter dividiert und mit

[14] Bis 2010: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes basierend auf der Volkszählung vom 25. Mai 1987; ab 2011: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Basis des Zensus vom 09. Mai 2011.

100.000 multipliziert wurde.

Die anschließende Bestimmung von Trendfaktoren ist mit der Annahme verbunden, dass die Veränderungen der Brustkrebsmortalität im Zeitraum der Trendbestimmung ausschließlich auf Fortschritte in Diagnostik und Therapie zurückzuführen sind. Damit einhergehend wird vorausgesetzt, dass andere Einflussfaktoren (z.B. Dokumentation von Sterbefällen, Risikofaktoren für Tod durch Brustkrebs) im Zeitverlauf unverändert blieben.

Zur Ableitung eines Trendfaktors wurde in einem ersten Schritt ein Poisson-Modell zur Prädiktion der zu erwartenden screeningunabhängigen Brustkrebsmortalität von Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in 5-Jahres-Altersgruppen berechnet. Da das MSP ab Oktober 2005 flächendeckend eingeführt wurde und aktuelle Studien einen ersten Screeningeffekt nach zwei bis drei Jahren nahelegen (Duffy et al., 2020), wurden die Datenjahre bis einschließlich 2008 in das Poisson-Modell einbezogen, um sicherzustellen, dass noch kein Screeningeffekt enthalten ist. Als erstes eingeschlossenes Datenjahr wurde 1998 gewählt, da seit diesem Jahr der aktuelle ICD-10-Code Anwendung findet und somit einheitlich kodierte Daten verwendet werden konnten. Gleichzeitig war es mit den einbezogenen Daten aus 11 Jahren möglich, hinreichend robuste Modelle zu generieren. Als Parameter wurden neben der Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen und der logarithmierten Personenzeit als Offset das Kalenderjahr und das Lebensalter inkl. deren Wechselwirkung im Poisson-Modell berücksichtigt. Mithilfe der prädizierten Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen und der jeweiligen mittleren Bevölkerung konnten die Brustkrebsmortalitätsraten pro 100.000 Frauen für die einzelnen 5-Jahres-Altersgruppen je Kalenderjahr berechnet werden. In einem zweiten Schritt wurde der Mittelwert der prädizierten Brustkrebsmortalitätsraten für den Studienzeitraum 2009 bis 2019 gebildet und mit dem Mittelwert der beobachteten Brustkrebsmortalitätsraten im Zeitraum von 2000 bis Ende 2004 für die einzelnen Altersgruppen verglichen, wodurch vier altersgruppenabhängige Trendfaktoren bestimmt werden konnten (s. Tabelle 6-2).

Tabelle 6-2: Übersicht zur Berechnung von Trendfaktoren auf Basis von Daten für NRW mithilfe eines zweischrittigen Berechnungsverfahrens.

Berechnungsschritt	Informationen zur Umsetzung
1. Poisson-Modell zur Bestimmung der prädizierten *m* mit definierten Parametern	Datenjahre: 1998 bis 2008
	Parameter* – Kalenderjahr (stetig) – Alter (Faktor) – Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen – Logarithmierte Personenzeit als Offset
2. Bestimmung der Trendfaktoren mithilfe der Ergebnisse des Poisson-Modells und der beobachteten *m* (je 5-Jahres-Altersgruppen)	$\frac{\mu\ der\ \text{prädizierten m (NRW: 2009 bis 2019)}}{\mu\ der\ \text{beobachteten m (NRW: 2000 bis 2004)}}$

m = Brustkrebsmortalitätsrate
μ = Mittelwert
NRW = Nordrhein-Westfalen
* Auch die Wechselwirkung von Alter und Kalenderjahr wurde im Poisson-Modell berücksichtigt.

6.1.2.6.1.3.2 Ableitung eines Trendfaktors anhand von Entwicklungen der Brustkrebsmortalität in anderen europäischen Ländern

Im ersten Ansatz (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1) wurden Daten des in bevölkerungsreichsten deutschen Bundeslandes NRW verwendet, auf deren Grundlage die Extrapolation der Brustkrebsmortalitätsverläufe und damit die Bestimmung der Trendfaktoren in den vier Altersgruppen erfolgte. Da NRW auch die Studienregion des bevölkerungsbasierten Ansatzes ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese ermittelten Trends der Brustkrebsmortalität die tatsächlichen Trends im Studienzeitraum am besten abbilden können. Dennoch weist dieser Ansatz Limitationen auf, vor allem, weil nach Einführung des MSP nur noch eine Extrapolation der Brustkrebsmortalitätsverläufe möglich ist und diese prädizierten Werte nicht validiert werden können.

Daher wurden weitere Trendfaktoren auf Basis der Entwicklung der Brustkrebsmortalität in zwei anderen europäischen Ländern, Schweden und Österreich, abgeleitet. In diesen Ländern haben keine Änderungen in der Empfehlung bzw. im Angebot eines MSP im jeweils definierten Zeitraum stattgefunden. Neben länderspezifischen Annahmen wurde bei diesen Berechnungen analog zur Ableitung der Trendfaktoren für NRW angenommen, dass die Veränderungen der Brustkrebsmortalität im Zeitverlauf ausschließlich auf Fortschritte in der Diagnostik und Therapie zurückzuführen sind. Damit einhergehend wurde auch angenommen, dass andere Einflussfaktoren (z.B. Dokumentation von Brustkrebssterbefällen, Risikofaktoren für Brustkrebsmortalität) in Schweden und Österreich im Zeitverlauf unverändert blieben.

In Schweden wurde das MSP bereits 1986 für Frauen im Alter von 45 bis 74 eingeführt, die seitdem alle 1,5 bis 2 Jahre diese Früherkennungsuntersuchung in Anspruch nehmen können (International Agency for Research on Cancer et al., 2017). Aus diesem Grund wurde mit Schweden ein europäisches Land ausgewählt, das das MSP deutlich vor dem deutschen MSP implementiert hat. Unter der Annahme eines konstanten Screening-effektes können zeitliche Veränderungen in der Brustkrebsmortalität somit nur durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erklärt werden.

In Österreich hingegen wurde das MSP in Tirol im Jahr 2007 eingeführt und seit 2008 in diesem Bundesland flächendeckend umgesetzt. Erst im Jahr 2014 erfolgte die bundes-weite Implementierung des MSP, so dass seitdem alle Frauen im Alter von 45 bis 69 Jahren und ab Juni 2023 bis einschließlich 74 Jahren Anspruch auf diese zweijährliche Früherkennungsuntersuchung haben (Gollmer et al., 2023; International Agency for Research on Cancer et al., 2017). Österreich wurde somit als ein europäisches Land ausgewählt, das diese Früherkennungsuntersuchung erst nach dem deutschen MSP eingeführt hat. Für die Ableitung der Trendfaktoren konnte daher für dieses europäische Land analog zu NRW und im Gegensatz zu Schweden ein Zeitraum von Kalenderjahren gewählt werden, in dem es keinen Effekt eines organisierten MSP auf die beobachtete Brustkrebsmortalität gegeben haben konnte. Eine Veränderung der Brustkrebsmortalität in Österreich im gewählten Zeitraum sollte daher unter Berücksichtigung der genannten Grundannahmen ebenfalls nur auf Fortschritte in der Brustkrebsdiagnostik und -therapie zurückzuführen sein.

Für die Generierung des Datenbestands wurden die Brustkrebsmortalitätsraten pro 100.000 Frauen (Altersstandardisierung: weltweit) für Schweden und Österreich stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen wie von der Internationalen Agentur für Krebsforschung veröffentlicht ab dem Kalenderjahr 1998 verwendet (s. Anhang K.1: Tabelle K-3 und Anhang K.2).

Für Schweden konnten direkt Datenbestände zur mittleren Bevölkerung pro Kalenderjahr in 5-Jahres-Altersgruppen verwendet werden, die zur Bestimmung aller Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren aufsummiert wurden. Allerdings mussten hier verschiedene Datenquellen kombiniert werden, da die Datenbestände von *Statistics Sweden* erst ab 2006 die aktuelle Zählweise anwenden. Für die Jahre ab 2000 wurden daher die verfügbaren Datenbestände der *UNECE Statistical Division Database* berücksichtigt und die Jahre

1998 und 1999 von *Statistics Sweden* nach der damals geltenden Zählweise verwendet (s. Anhang K.1: Tabelle K-3).

Für Österreich wurde die Größe der weiblichen Bevölkerung (in 5-Jahres-Altersgruppen von 50 bis 69 Jahren) frei verfügbar von *STATISTIK AUSTRIA – Bundesanstalt Statistik Österreich* ab dem Kalenderjahr 1998 bezogen. Da die Größe der weiblichen Bevölkerung jeweils zu Jahresbeginn angegeben wurde, musste die mittlere Bevölkerung eines Jahres ermittelt werden, indem die Bevölkerungszahlen des jeweiligen Kalenderjahres und des Folgejahres addiert und die Summe anschließend durch zwei dividiert wurde.

Mit den Datenbeständen zur Bevölkerung und zu den Brustkrebsmortalitätsraten je 100.000 Frauen war es möglich, die Anzahl der verstorbenen Frauen in der jeweiligen Altersgruppe und im jeweiligen Kalenderjahr für Schweden und Österreich zu bestimmen. Somit enthalten die Datengrundlagen analog zu NRW nun auch für diese beiden Länder einheitliche Informationen zur absoluten Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen, zur mittleren Bevölkerung und zur Brustkrebsmortalitätsrate je 100.000 Frauen für das jeweilige Kalenderjahr ab 1998 und die jeweiligen Altersgruppen (d.h. für 50 bis 54, 55 bis 59, 60 bis 64 und 65 bis 69 Jahre sowie für 50 bis 69 Jahre).

Auf Basis des Analysedatenbestandes wurden dann die Trendfaktoren nach dem in Kapitel 6.1.2.6.1.3.1 beschriebenen Verfahren bestimmt. In die Poisson-Modelle wurden die Datenjahre analog zum Vorgehen in NRW ab 1998 einbezogen. Dieses Jahr war für beide Länder auch dahingehend geeignet, dass in Schweden ein möglicher Screeningeffekt 12 Jahre nach Einführung des MSP in den Brustkrebsmortalitätsverläufen voll sichtbar war und für Österreich trotzdem eine ausreichende Anzahl an Datenjahren ohne Effekt eines organisierten MSP berücksichtigt werden konnte. Die letzten eingeschlossenen Datenjahre wurden für die beiden Länder jeweils individuell festgelegt. Für Schweden konnte im Vergleich zu NRW und Österreich ein längerer Zeitraum definiert werden, da die Annahme getroffen wurde, dass der Screeningeffekt bereits im Jahr 1998 voll sichtbar war und über die Zeit konstant geblieben ist. Aus diesem Grund wurden die Jahre bis einschließlich 2014, dem mittleren Jahr der Studiendauer im bevölkerungsbasierten Ansatz, für die Prädiktion verwendet. Aufgrund der erstmaligen Implementierung des MSP in Österreich im Jahr 2007 wurden hingegen in Anlehnung an die Studie von Duffy et al. (2020) und analog zur Argumentation für das für NRW definierte Datenjahr die Datenjahre bis einschließlich 2010 im Poisson-Modell berücksichtigt. Dadurch

konnte der potenzielle Screeningeffekt noch keinen Einfluss auf die beobachteten Brustkrebsmortalitätsverläufe nehmen (s. Tabelle 6-3).

Tabelle 6-3: Informationen zur Umsetzung der Poisson-Modelle und zur Ableitung der jeweiligen Trendfaktoren mithilfe von Datenbeständen anderer Länder.

Berechnungsschritt	Informationen zur Umsetzung
Schweden	
1. Poisson-Modell zur Bestimmung der prädizierten *m* mit definierten Parametern	Datenjahre: 1998 bis 2014
	Parameter* – Kalenderjahr (stetig) – Alter (Faktor) – Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen – Logarithmierte Personenzeit als Offset
2. Bestimmung der Trendfaktoren mithilfe der Ergebnisse des Poisson-Modells und der beobachteten *m* (je 5-Jahres-Altersgruppen)	$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (SWE: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (SWE: 2000 bis 2004)}}$
Österreich	
1. Poisson-Modells zur Bestimmung der prädizierten *m* mit definierten Parametern	Datenjahre: 1998 bis 2010
	Parameter* – Kalenderjahr (stetig) – Alter (Faktor) – Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen – Logarithmierte Personenzeit als Offset
2. Bestimmung der Trendfaktoren mithilfe der Ergebnisse des Poisson-Modells und der beobachteten *m* (je 5-Jahres-Altersgruppen)	$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (AUT: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (AUT: 2000 bis 2004)}}$

AUT = Österreich
m = Mortalitätsrate
μ = Mittelwert
SWE = Schweden
* Auch die Wechselwirkung von Alter und Kalenderjahr wurde im Poisson-Modell berücksichtigt.

Sowohl für Schweden als auch für Österreich konnten somit im Vergleich zu NRW längere Zeiträume zur Ableitung eines Trends herangezogen werden. Da Veränderungen in der Brustkrebsmortalität jedoch von der zeitlich sehr unterschiedlich umgesetzten Einführung neuer Therapien in den verschiedenen Gesundheitssystemen abhängen, kann es auch bei diesem Ansatz zu Abweichungen von den tatsächlichen Hintergrundtrends der Brustkrebsmortalität in Deutschland gekommen sein.

6.1.2.6.1.3.3 Ableitung eines Trendfaktors anhand der Entwicklung der Brustkrebsmortalität einer angrenzenden Altersgruppe in Deutschland

Ein weiterer Ansatz, der seit der Hauptstudie I verfolgt wurde, war die Abschätzung des säkularen Trends der Brustkrebsmortalität unter Berücksichtigung des Mortalitätsverlaufs in den angrenzenden Altersgruppen, in denen die Frauen keinen Anspruch zur Teil-

nahme am MSP hatten. Dafür wurde zunächst die Brustkrebsmortalität in NRW im zeitlichen Verlauf betrachtet. Hier war vor MSP-Einführung bis 2005 bei den 40- bis 49-jährigen Frauen und den 75- bis 79-jährigen Frauen ein rückläufiger Trend ersichtlich (Karch et al., 2022; Kapitel 6.1.2). Dieser grundsätzlich rückläufige Trend konnte auch in anderen deutschen Bundesländern nachgewiesen werden (Jansen et al., 2020), was mit den stetig verbesserten Therapiemöglichkeiten begründet werden kann. Auffällig war jedoch der unerwartete Anstieg der Brustkrebsmortalität bei den 75- bis 79-jährigen Frauen ab 2006. Dieser Anstieg wurde auch in anderen nationalen und internationalen Arbeiten beschrieben und könnte zum Beispiel durch die MSP-bedingte Verschiebung von Brustkrebssterbefällen in ein höheres Alter erklärt werden (Derks et al., 2018; Jansen et al., 2020). Die Gruppe der 70- bis 74-jährigen Frauen wurde in der damaligen Analyse für dieses Bundesland ausgeschlossen, da es in dieser nicht mehr anspruchsberechtigten Altersgruppe noch zu Übertragungseffekten durch Früherkennungsuntersuchungen aus dem Altersbereich von 65 bis 69 Jahren kommen kann. Zum Ende der Hauptstudie I wurde daran anknüpfend erstmals eine Extrapolation des Trends mithilfe dieser beiden angrenzenden Altersgruppen (40 bis 49 Jahre sowie 75 bis 79 Jahre) durchgeführt (Karch et al., 2022).

Da eine Trendableitung aufgrund des Anstiegs der Brustkrebsmortalitätsraten bei den Frauen in der älteren angrenzenden Altersgruppe jedoch nicht zielführend war, wurde in den weiteren Arbeiten der Hauptstudie II nur noch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen betrachtet. Auch hier erfolgte die Extrapolation des Trends auf Basis der von IT.NRW bereitgestellten Daten (mittlere Bevölkerung sowie die Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen jeweils nach Kalender- und Altersjahr) und entsprechend der Vorgehensweise bei den anderen Ansätzen. Im Unterschied zur Ableitung des Trends für NRW (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1) wurden bei diesem Ansatz zusätzlich zu den Daten der 50- bis 69-jährigen Frauen von 1998 bis 2008 auch die Informationen zu den 40- bis 49-jährigen Frauen für die Kalenderjahre 1998 bis 2014, dem mittleren Jahr der Studiendauer in diesem Auswertungsansatz, im Poisson-Modell berücksichtigt.

6.1.2.6.1.3.4 Ableitung eines Trendfaktors anhand von Kombinationsmodellen aus NRW, europäischen Ländern und der angrenzenden Altersgruppe

Die vorangegangenen Ansätze zur Bestimmung eines Trendfaktors (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1 bis Kapitel 6.1.2.6.1.3.3) sind mit ansatzspezifischen Annahmen und unterschiedlichen Limitationen verbunden. Um die Robustheit der Modelle durch eine umfassendere Datenbasis zu evaluieren, wurden abschließend noch Trendfaktoren ermittelt, die aus Kombinationen der drei Ansätze – NRW, europäische Länder mit Österreich und Schweden, angrenzende Altersgruppe – bestimmt wurden. Die in den verschiedenen Ableitungen enthaltenen Datenjahre sowie die Parameter für das Poisson-Modell wurden unverändert beibehalten. Es wurde nur die Variable „Land“ als Parameter im Poisson-Modell ergänzt (s. Tabelle 6-4).

Tabelle 6-4: Übersicht über die Kombinationen der verschiedenen Ansätze zur Ableitung von Trendfaktoren für die Abschätzung der Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe.

1. Poisson-Modell			2. Berechnung von Trendfaktoren (je 5-Jahres-Altersgruppen)
Länder	**Datenjahre**	**Parameter***	
NRW	1998 bis 2008	Kalenderjahr (stetig) Alter (Faktor) Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen Logarithmierte Personenzeit (Offset)	$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (NRW: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (NRW: 2000 bis 2004)}}$
SWE	1998 bis 2014		$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (SWE: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (SWE: 2000 bis 2004)}}$
AUT	1998 bis 2010		$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (AUT: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (AUT: 2000 bis 2004)}}$
NRW(40-49)	1998 bis 2008 1998 bis 2014		$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (NRW: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (NRW: 2000 bis 2004)}}$
NRW SWE	1998 bis 2008 1998 bis 2014	Kalenderjahr (stetig) Alter (Faktor) Land (Faktor) Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen Logarithmierte Personenzeit (Offset)	$\frac{\mu \text{ der prädizierten m (NRW: 2009 bis 2019)}}{\mu \text{ der beobachteten m (NRW: 2000 bis 2004)}}$
NRW AUT	1998 bis 2008 1998 bis 2010		
NRW SWE AUT	1998 bis 2008 1998 bis 2014 1998 bis 2010		
NRW SWE AUT NRW(40-49)	1998 bis 2008 1998 bis 2014 1998 bis 2010 1998 bis 2014		

AUT= Österreich
m = Brustkrebsmortalitätsrate
μ = Mittelwert
NRW = Nordrhein-Westfalen
NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.
SWE = Schweden
* Auch die Wechselwirkung von Alter und Kalenderjahr wurde in den Poisson-Modell berücksichtigt. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die nicht-kombinierten Analyseansätze (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1 bis Kapitel 6.1.2.6.1.3.3, hier grau hinterlegt) mitaufgelistet.

6.1.2.6.1.3.5 Sensitivitätsanalysen

Zur Ableitung von Korrekturfaktoren mussten im Rahmen der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktorenansatzes (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3) viele Annahmen getroffen werden, die sich auf den Korrekturfaktor und somit auch auf den kausalen Effektschätzer auswirken. Um den Einfluss einzelner Entscheidungen abzuschätzen sowie die daraus resultierende Bandbreite möglicher Effektschätzer bestimmen und einordnen zu können, wurden systematische Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen jeweils einzelne Parameter variiert wurden (s. Tabelle 6-5).

In den Primäranalysen wurde die in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse berechnete altersgruppenübergreifende und somit eine einheitliche MSP-Teilnahmequote verwendet. In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde diese MSP-Teilnahmequote in zwei Dimensionen variiert: In einem ersten Ansatz wurde der Einfluss einer Variation der MSP-Teilnahmequote im Bereich von 50 bis 85 % (jeweils in 5 %-Schritten) analysiert. Fünfzig Prozent wurde dabei als Minimum definiert, da dies der durchschnittlichen MSP-Teilnahmequote pro Screeningrunde in NRW über die Kalenderjahre des Studienzeitraums entspricht. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse anderer Studien (u.a. Pokora et al., 2022), die eine kumulative MSP-Teilnahmequote von ca. 85 % ermittelt haben, wurde dieser Wert als Maximum definiert. In einem zweiten Ansatz wurden altersspezifische MSP-Teilnahmequoten der jeweiligen 5-Jahres-Altersgruppen bestimmt, die in der Berechnung des Korrekturfaktors anstelle der alterseinheitlichen MSP-Teilnahmequote in den Primäranalysen verwendet wurden.

Darüber hinaus sollte der Einfluss der prädizierten Brustkrebsmortalitätsraten bei der Berechnung der Trendfaktoren untersucht werden, wofür zwei unabhängige Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Zunächst sollte in einer ersten Sensitivitätsanalyse der Einfluss der Auswahl der im Poisson-Modell eingeschlossenen Datenjahre evaluiert werden. Da der ICD-10-Code seit 1998 verwendet wird und dieses Jahr in allen Primäranalysen als Anfangsjahr definiert wurde, wurde in dieser Sensitivitätsanalyse nun der Einschluss eines früheren Datenjahres anhand von 1997 sowie späterer Datenjahre am Beispiel von 1999 und 2000 untersucht.

Tabelle 6-5: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Rahmen des weiterentwickeltem Korrekturfaktorenansatzes.

Analysen	f_S der anspruchsberechtigten Frauen	Auswahl der Datenjahre für die Poisson-Modelle*	Auswahl der prädizierten *m**	Alters-standardisierung
Primäranalysen (NRW, NRW(40-49) und europäische Länder)	Altersgruppenübergreifende f_S von 0,63 aus personenzeitbasierter Kohortenanalyse	1998 bis 2008 NRW 1998 bis 2014 SWE 1998 bis 2010 AUT 1998 bis 2014 NRW(40-49)	μ der prädizierten *m* von 2009 bis 2019	Mittlere weibliche NRW-Bevölkerung von 2009 bis 2019
Sensitivitätsanalysen I. Variation der f_S	Variation der MSP-Teilnahmequote (f_S) zwischen 50 und 85 % (in 5 % -Stufen)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen
	Altersgruppenspezifische f_S aus personenzeitbasierter Kohortenanalyse	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen
Sensitivitätsanalysen II. zur Bestimmung des Trendfaktors Variation der Datenjahre im Poisson-Modell	s. Primäranalysen	1997 bis 2008 NRW N/A SWE 1997 bis 2010 AUT 1997 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen
	s. Primäranalysen	1999 bis 2008 NRW 1999 bis 2014 SWE 1999 bis 2010 AUT 1999 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen
	s. Primäranalysen	2000 bis 2008 NRW 2000 bis 2014 SWE 2000 bis 2010 AUT 2000 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen
Sensitivitätsanalysen III. zur Bestimmung des Trendfaktors Variation in der Auswahl der prädizierten *m*	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2013	s. Primäranalysen
	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2014	s. Primäranalysen
	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2015	s. Primäranalysen

AUT = Österreich | NRW = Nordrhein-Westfalen | SWE = Schweden

f_S = Teilnahmequote am MSP | *m* = Mortalitätsrate | μ = Mittelwert

MSP = Mammographie-Screening-Programm | N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.

NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

* Bestimmung des Trendfaktors.

Darüber hinaus wurden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse die prädizierten Brustkrebsmortalitätsraten zeitlich variiert. Für den Vergleich mit dem Mittelwert der beobachteten Brustkrebsmortalitätsraten von 2000 bis 2004 wurde also nicht mehr der Mittelwert der Prädiktionen für 2009 bis 2019 herangezogen. Stattdessen wurden das Kalenderjahr 2014 als mittleres Jahr des Studienzeitraums sowie die daran angrenzenden Kalenderjahre 2013 und 2015 gewählt, aus denen dann jeweils die altersgruppenspezifischen prädizierten Brustkrebsmortalitätsraten entnommen wurden.
Aufgrund der Vielzahl an verschiedenen Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang N aus Übersichtlichkeitsgründen nur die Ergebnisse der altersstandardisierten Effektschätzer für die 50- bis 69-jährigen Frauen zu entnehmen.

6.1.2.6.2 Negative Control Outcome-Ansätze

Neben der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Instrumentvariablenschätzung wurde mit den Negative Control Outcome-Analysen ein zweiter methodischer Ansatz zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) verfolgt (s. Kapitel 6.1.2.3). Ziel der klassischen Negative Control Outcome-Analyse im bevölkerungsbasierten Ansatz ist die direkte und im Rahmen der unten genannten Limitationen vollständige Korrektur der Verzerrung infolge von Selbstselektion. Dies unterscheidet sich vom kassenbasierten Ansatz, in dem Negative Control Outcomes verwendet werden, um nach einer Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) über direkte Adjustierung das Risiko eines residuellen Confounding abzuschätzen (s. Kapitel 8). Zusätzlich zu dem klassischen Negative Control Outcome-Ansatz (s. Kapitel 6.2.2.4.2.1) wurde auch ein weiterentwickelter Ansatz (s. Kapitel 6.1.2.6.2.2) berücksichtigt. Beide Ansätze werden im Folgenden näher erläutert.

6.1.2.6.2.1 Klassische Negative Control Outcome-Analyse

In einem Negative Control Outcome-Ansatz werden die primären Analysen statt mit dem eigentlichen Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nochmal mit einem anderen Endpunkt durchgeführt. Dieser weist eine vergleichbare Confounderstruktur in Bezug auf die Exposition (hier MSP-Teilnahme) auf, ist aber nicht selbst kausal mit der Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung verbunden. Im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes wurden als Endpunkte der Negative Control Outcome-Analyse die Ursachen

Tod durch Pankreas- und Ovarialkarzinom gewählt. Bei diesen kann davon ausgegangen werden, dass eine (nicht-kausale) Assoziation zwischen MSP-Teilnahme und diesen Endpunkten durch ähnliche Confounder hervorgerufen wird, die auch die (kausale) Assoziation zwischen MSP-Teilnahme und Brustkrebsmortalität verzerren. Dies wäre z.B. nicht der Fall für den Endpunkt „Tod durch Bronchialkarzinom“, bei dem der Einzelrisikofaktor Rauchen sehr deutlich die Confounderstruktur, d.h. sowohl die MSP-Teilnahme als auch die Bronchialkarzinommortalität, bestimmt. Ebenso wären alle Endpunkte, für die ebenfalls Früherkennungsmaßnahmen existieren, für eine Negative Control Outcome-Analyse ungeeignet, da die Teilnahme an verschiedenen Früherkennungsmaßnahmen miteinander korreliert ist (Buschmann et al., 2024). Zudem liegen im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes (im Gegensatz zum kassenbasierten Ansatz; s. Kapitel 5) keine Informationen über die Teilnahme an anderen Früherkennungsprogrammen, die zur weiteren Korrektur einer solchen Negative Control Outcome-Analyse genutzt werden könnten, vor. Daher kann z.B. Tod durch Darmkrebs hier nicht als Negative Control Outcome fungieren.

Im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes wurden die oben beschriebenen Analysen zur Berechnung eines naiven Effektschätzers parallel zum eigentlichen Endpunkt für beide Negative Control Outcomes durchgeführt. Der korrigierte Effektschätzer für den primären Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ wurde dann gemäß Zafari et al. (2024) über die Berechnung eines Relative Risk Ratios (oder Ratios of Risk Ratios, RRR) sowohl für 5-Jahres-Altersgruppen als auch für 50- bis 69-jährige Frauen insgesamt abgeleitet, indem der jeweilige naive Effektschätzer für die Brustkrebsmortalität durch den naiven Effektschätzer für das Negative Control Outcome dividiert wurde (welcher ohne Confounding theoretisch 1 sein sollte).

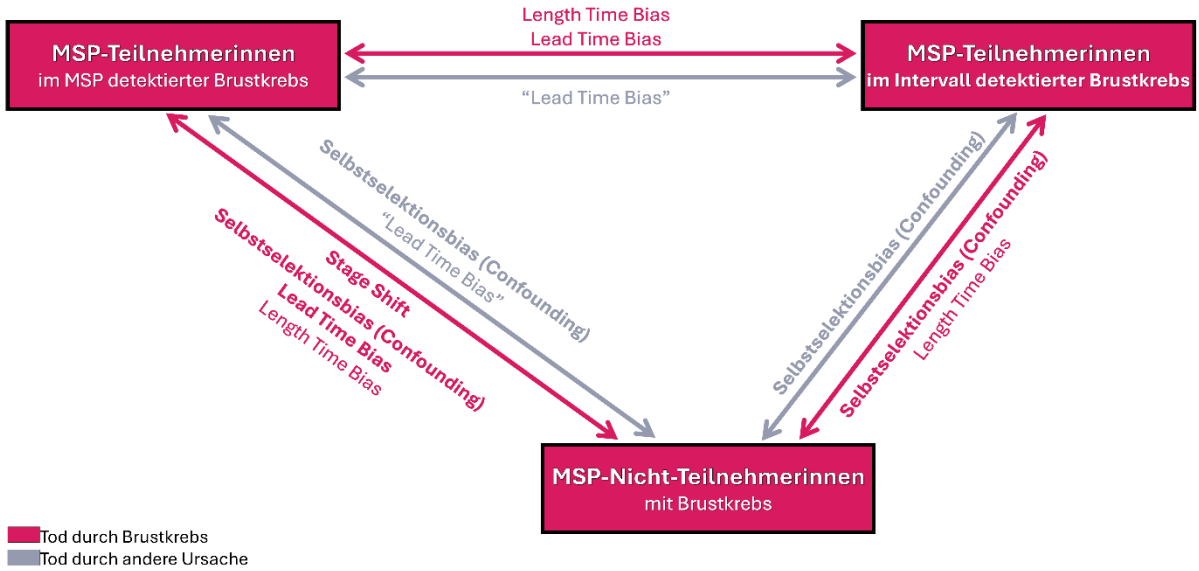
6.1.2.6.2.2 Erweiterter Negative Control Outcome-Ansatz

Im Verlauf der Hauptstudie I und II konnte gemeinsam mit dem LKR NRW ein methodisches Vorgehen entwickelt werden [15], das im Rahmen des erweiterten Negative Control-Outcome-Ansatzes auf die Datenbasis des bevölkerungsbasierten Ansatzes

[15] Aufgrund der Verzögerungen in der Datenbereitstellung (s. Kapitel 3.2.2) wurde für die Entwicklung dieses Ansatzes für das Ressortforschungsvorhabens zunächst eine andere Datenbasis verwendet. Der darauf abgeleitete methodische Ansatz ist bereits in *BMC Medicine* publiziert worden (Buschmann und Wellmann et al., 2024).

übertragen und angepasst wurde. Hierbei wurde das Negative Control Outcome nicht wie in der klassischen Analyse (s. Kapitel 6.1.2.6.2.1) direkt aus der Studienpopulation geschätzt. Stattdessen wurde eine Überlebenszeitanalyse mit Frauen mit inzidentem Brustkrebs durchgeführt, um mithilfe des Vergleichs der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Detektionsmodus und unter Berücksichtigung der Endpunkte „Tod durch Brustkrebs“ sowie „Tod durch andere Ursachen“ einen Schätzer für die Stärke des Selbstselektionsbias (Confounding) zu isolieren. Im Folgenden wird dieser methodische Ansatz sowie die dafür zugrundeliegende Hypothese näher dargelegt, bevor dann die Umsetzung auf Basis der Datenbestände im bevölkerungsbasierten Ansatz beschrieben wird.

In Überlebenszeitanalysen bestand in der einschlägigen Literatur (Abrahamsson et al., 2020; Allgood et al., 2011; Dawson et al., 2009; Duffy et al., 2002; Vratanar & Pohar Perme, 2023) bislang die Annahme, dass stadienspezifische Vergleiche zwischen MSP-Teilnehmerinnen, deren Brustkrebs im Screening detektiert wurde und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit diagnostizierten Brustkrebs nach Korrektur von Lead und Length Time Bias nicht mehr verzerrt sind. Die Lead Time bezieht sich dabei auf den Zeitraum zwischen der Erkennung eines asymptomatischen Tumors bei der Früherkennung und dem (virtuellen) Zeitpunkt, zu dem derselbe Tumor ohne ein Früherkennungsprogramm aufgrund von Symptomen diagnostiziert worden wäre. Der Length Time Bias hingegen resultiert aus potenziellen Unterschieden in den Tumorwachstumsraten in den verschiedenen Detektionsmodi. Langsamer wachsende und damit potenziell weniger aggressive Tumore sind bei Früherkennungsuntersuchungen eher und häufiger detektierbar als wenn diese erst mit Symptombeginn zu einem späteren Zeitpunkt und in einem höheren Tumorstadium diagnostiziert werden. Dies führt zu einer Überrepräsentierung von Tumoren mit einer besseren Prognose und damit einer längeren Überlebenszeit bei Frauen mit im MSP detektiertem Brustkrebs. Entgegen diesen einschlägigen Arbeiten zu den Verzerrungen in Überlebenszeitanalysen konnte mit dem Datenbestand des LKR NRW gezeigt werden, dass selbst stadienspezifische Vergleiche infolge von Selbstselektionsbias (Confounding) verzerrt sind. Darauf aufbauend wurde die in Abbildung 6-5 dargestellte Hypothese entwickelt, die auch dem erweiterten Negative Control Outcome-Ansatz zugrunde liegt (Buschmann, Wellmann, et al., 2024).



MSP = Mammographie-Screening-Programm
Lead Time Bias: Beim Vergleich der Überlebensrate zwischen MSP-Teilnehmerinnen mit durch MSP erkannten Tumoren und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen kann eine Vorlaufzeit von unbegrenzter Länge (maximal ist der Studienzeitraum) erwartet werden. Beim Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen mit durch im MSP und im Intervall detektiertem Brustkrebs kann die Vorlaufzeit (=Lead Time) nur maximal dem für Intervalltumore definierten Zeitintervall entsprechen. Bei denselben beiden Vergleichen wird auch eine Art „Lead Time Bias" erwartet, wenn man das Negative Control Outcome betrachtet, da der Beobachtungszeitraum bei MSP-Teilnehmerinnen mit durch MSP entdecktem Brustkrebs früher beginnt.
Length Time Bias: Unterschiede in Tumorwachstumsraten in den verschiedenen Detektionsmodi, wobei die Intervallkarzinome vermutlich eine heterogene Gruppe darstellen.
Selbstselektionsbias (Confounding): Durch den Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Intervallkarzinomen für den Endpunkt „Tod durch andere Ursachen" ist es schließlich möglich, das Confounding zu isolieren.

Abbildung 6-5: Hypothese zur Isolierung von Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis von Überlebenszeitanalysen (basierend auf Abbildung 1 aus Buschmann und Wellmann et al. (2024)).

Im Gegensatz zur bisherigen Evidenz wurden die MSP-Teilnehmerinnen differenziert betrachtet, so dass hier grundsätzlich Frauen mit Brustkrebs je nach Teilnahme am MSP und dem Zeitpunkt der Tumordiagnose einem von drei Detektionsmodi zugeordnet werden können: (1) MSP-Teilnehmerinnen mit Tumoren, die im Rahmen des MSP entdeckt wurden, (2) MSP-Teilnehmerinnen mit Tumoren, die im Zeitraum zwischen zwei regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen entdeckt wurden (sogenannte Intervallkarzinome), und (3) Tumoren, die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen entdeckt wurden. Sofern die an Brustkrebs erkrankten Frauen den jeweiligen Studienzeitraum nicht überleben und die Todesursachen im Datenbestand bekannt sind, können diese Frauen einem der zwei sich gegenseitig ausschließenden Endpunkte zugeordnet werden, d.h. „Tod durch Brustkrebs" oder „Tod durch andere Ursachen". Je nach Endpunkt werden die Vergleiche der Überlebensraten in beide Richtungen über die drei Detektionsmodi hinweg durch unterschiedliche Kombinationen von Verzerrungen und kausale (beabsichtigte) Effekte beeinflusst. Der beabsichtigte Effekt der MSP-Teilnahme, d.h. die Verschiebung der Diagnose in ein früheres, prognostisch besseres Tumorstadium, sollte

im Vergleich der Überlebensraten von Frauen mit im MSP detektierten Tumoren und MSP-Nicht-Teil-nehmerinnen mit Brustkrebs beobachtbar sein. Dieser Vergleich wird jedoch auch Lead Time Bias, Length Time Bias und Selbstselektionsbias (Confounding) beeinflusst. Die Berücksichtigung von Intervallkarzinomen bietet nun zwei ergänzende Vergleiche, um die Auswirkungen der verschiedenen Verzerrungen weiter zu differenzieren. Um den Effekt der Selbstselektion zu isolieren, muss der Vergleich von MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind, mit MSP-Teilnehmerinnen, bei denen der Brustkrebs im Intervall diagnostiziert wurde, betrachtet werden. Im Gegensatz zum Vergleich zwischen MSP-Teilnehmerinnen mit im MSP und im Intervall detektierten Tumoren ist der Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektierten Tumoren und MSP-Nicht-Teil-nehmerinnen mit Brustkrebs frei von beabsichtigten Effekten (Stage Shift) und frei von Lead Time, da die Tumore hier nicht als Folge des MSP, sondern aufgrund von Symptomen detektiert werden. Die verbleibenden Verzerrungen beim Vergleich der Brustkrebsüberlebensrate zwischen Frauen mit Intervallkarzinomen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs sind Selbstselektion und Length Time Bias. Die Richtung des letzteren ist jedoch bei Frauen mit Intervallkarzinomen nicht leicht vorherzusagen, da die Tumore wahrscheinlich eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf Wachstumsrate und Prognosefaktoren darstellen. Bordás et al. (2007) stellen beispielsweise die Hypothese auf, dass Intervallkarzinome der Brust sowohl eine Stichprobe schnell wachsender Tumoren höherer Grade als auch eine Stichprobe gutartiger, langsam wachsender Tumoren mit sehr langen Verweilzeiten umfassen, die bei der Früherkennungsuntersuchung übersehen werden. Die Wirkung und Richtung des Length Time Bias ist daher schwer prognostizierbar, es wird aber davon ausgegangen, dass der Length Time Bias beim Vergleich von Frauen mit Intervalltumoren und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen einen geringeren Einfluss hat. Wenn nun in diesem Vergleich alternative Todesursachen – anstelle des „Todes durch Brustkrebs“ – als Negative Control Outcome berücksichtigt werden, kann der Length Time Bias eliminiert werden. Somit ist der Selbstselektionsbias (Confounding) die einzige Verzerrung, die noch das Überleben von MSP-Teilnehmerinnen mit Intervallkarzinomen im Vergleich zu MSP-Nicht-Teilnehmerinnen beeinflussen könnte.

Die dargestellte Hypothese basiert auf drei zentrale Annahmen. Erstens wird davon ausgegangen, dass Frauen mit Intervallkarzinomen in Bezug auf mögliche Confounder

eine zufällige Untergruppe aller MSP-Teilnehmerinnen darstellen. Zweitens wird angenommen, dass Intervallkarzinome und Brustkrebs bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen aufgrund von Symptomen erkannt werden. Drittens wird davon ausgegangen, dass der „Tod durch andere Ursachen“ bei an Brustkrebs erkrankten Frauen durch dieselben Confounder bzw. dasselbe Ausmaß an Confounding beeinflusst wird wie der Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“.
Im Rahmen des hier erweiterten Negative Control-Ansatzes wurde diese Hypothese auf die im bevölkerungsbasierten Ansatz vorliegenden Datenbestände übertragen, um so weitere Faktoren zur Korrektur von Selbstselektionsbias (Confounding) für die beiden Studiendesigns des bevölkerungsbasierten Ansatzes bestimmen zu können.

Auf Basis des Analysedatenbestandes der personenzeitbasierten Kohortenanalyse wurden zunächst alle Frauen in NRW ausgeschlossen, die keine inzidente Brustkrebsdiagnose erhalten haben. Es wurden zudem nur Brustkrebserkrankungen in die Analyse eingeschlossen, die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen oder bei MSP-Teilnehmerinnen entweder im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung oder im Intervall, d.h. maximal 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme, detektiert wurden. Im letzten Schritt der Vorbereitung des Analysedatenbestandes wurden zwei Analysedatensätze generiert, die an die Studiendauer der personenzeitbasierten Kohortenanalyse (2007 bis 2016) und des Emulated Target Trial (2009 bis 2016) angepasst waren und dementsprechend in der Gesamtgröße variieren. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde analog zu den Studiendesigns einheitlich bis Ende 2019 definiert.
Unter Berücksichtigung dieser hier angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien konnten im Analysedatenbestand mit dem Studienzeitraum der personenzeitbasierten Kohortenstudie insgesamt 72.628 Frauen und im Studienzeitraum des Emulated Target Trials 64.821 Frauen mit inzidenter Brustkrebserkrankung eingeschlossen werden.
In beiden Analysedatenbeständen wurde sowohl der Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ als auch „Tod durch andere Ursachen“ ermittelt. Zensierungen erfolgten entweder am Todestag oder, sofern die Frauen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit lebten, zu diesem Zeitpunkt. Außerdem wurden 5-Jahres-Altersgruppen nach dem Alter bei Studieneinschluss (50 bis 69 Jahre) definiert. Mithilfe von Cox-Regressionsmodellen wurde anschließend die Assoziation zwischen dem Detektionsanlass und den beiden Endpunkten analysiert, wobei zur Abschätzung des Effekts des Confoundings für das

Alter bei Brustkrebsdiagnose und das Kalenderjahr der Brustkrebsdiagnose adjustiert wurde. Die Berechnungen erfolgten separat für die 5-Jahres-Altersgruppen. Für diese wurde der jeweilige Faktor zur Korrektur des Confoundings jeweils so bestimmt, dass „1“ durch das im Regressionsmodell berechnete relative Risiko dividiert wurde. Dasselbe wurde auch ohne Altersstratifizierung für die gesamte Altersgruppe durchgeführt. Alle fünf daraus resultierenden Korrekturschätzer wurden anschließend mit den jeweiligen naiven Schätzern des Emulated Target Trials und der personenzeitbasierten Kohortenstudie multipliziert, um die kausalen Effektschätzer für die jeweiligen Altersgruppen (in 5-Jahren sowie insgesamt) zu bestimmen.

6.1.2.6.3 Ableitung von Unsicherheitsintervallen für korrigierte Effektschätzer

Für alle Effektschätzer wurden 95 % Konfidenzintervalle abgeleitet, um die statistische Unsicherheit der in die jeweiligen Analysen eingehenden Informationen zu quantifizieren. Im bevölkerungsbasierten Ansatz beruhten die Analysen entweder vollständig oder zumindest zum Teil auf den Daten von Frauen aus NRW, die die Möglichkeit hatten, am MSP teilzunehmen, was sie mehr oder weniger umfangreich genutzt haben. Diese Daten wurden in unterschiedlicher Weise aufbereitet. Zum einen als Personenjahrtabelle (Lexis-Diagramm) für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse durch eine Poisson-Regression. Zum anderen als Emulated Target Trial, in dem kumulative Inzidenzen geschätzt wurden. Des Weiteren wurde die Teilmenge des Analysedatenbestandes der Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose erhalten hatten, für eine Überlebenszeitanalyse (Cox Proportional Hazards Model) mit dem Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ herangezogen.

Für Schätzer relativer Risiken aus diesen Datensätzen in Form von „Incidence Rate Ratios“ oder Ratios kumulativer Inzidenzen können Konfidenzintervalle mit Standardverfahren berechnet werden. Bei der Poisson-Regression und dem Cox-Modell kommen die üblichen Likelihood-basierten Verfahren zum Tragen. Beim Emulated Target Trial greift man auf einen Bootstrap-Ansatz zurück. Die Idee dahinter ist, aus dem Originaldatensatz durch zufälliges Ziehen „mit Zurücklegen“ einen neuen Datensatz vom gleichen Umfang zu erzeugen. Durch das Ziehen mit Zurücklegen kommen einige Beobachtungen aus dem Originaldatensatz nicht in den neuen Datensatz, andere dafür aber mehrfach. Dieser Datensatz wird nun analysiert, im vorliegenden Fall mit einem Emulated Target Trial, und

die so berechneten Schätzer werden gespeichert. Das sind hier RR und RRR. Dieser Schritt wird oft wiederholt, hier 500-mal. Das 2,5 % Quantil und das 97,5 % Quantil dieser Statistiken können als Grenzen eines 95 % Konfidenzintervall für die interessierende Statistik verwendet werden. Ebenso dient die empirische Varianz der im Bootstrap erzeugten Resultate als Schätzer für die Varianz der entsprechenden Statistik.

Die relativen Risiken für den Effekt der MSP-Teilnahme auf die Mortalität durch Brustkrebs oder eine andere Todesursache in den oben genannten Daten der Frauen, die die Möglichkeit hatten, am MSP teilzunehmen, sind vom Selbstselektionsbias (Confounding) betroffen. Sie werden hier als „naiv“ bezeichnet. Um diesen Bias auszugleichen, werden zwei Ansätze angewendet. Im Sinne der Negative Control Outcomes werden naive relative Risiken für den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ durch relative Risiken für die Pankreas- oder Ovarialkarzinommortalität (aus der personenzeitbasierten Analyse und dem Emulated Target Trial) oder „Tod durch andere Ursachen“ (aus der Überlebenszeitanalyse mit dem Cox-Modell) dividiert. In der statistischen Überlebenszeitanalyse wird hier von konkurrierenden Risiken gesprochen. Die konkurrierenden Todesursachen schließen sich gegenseitig aus. Man nimmt dabei an, dass zu jeder konkurrierenden Todesursache eine latente Überlebenszeit gehört, und die kürzeste dieser Zeiten bestimmt den Zeitpunkt des Todes und die Todesursache. Wir gehen davon aus, dass diese latenten Überlebenszeiten stochastisch unabhängig voneinander sind. Das ist eine übliche Annahme in diesem Bereich. Sie kann anhand von Daten nicht widerlegt werden, da naturgemäß keine Evidenz für die latenten Überlebenszeiten vorhanden ist, die länger dauern als die kürzeste, die zum Tod führt. Unter dieser Unabhängigkeitsannahme ergibt sich die Varianz eines logarithmierten RRR als Summe der Varianzen der beiden beteiligten logarithmierten relativen Risiken. Diese wiederum sind aus den Ergebnissen der jeweils verwendeten Analysen (Emulated Target Trial plus Bootstrap, Poisson-Regression, Cox-Modell) abzulesen. Bei den großen Stichprobenumfängen, die hier vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die logarithmierten RRRs in guter Näherung normalverteilt sind. Zusammen mit dem obigen Varianzschätzer berechnet man ein Konfidenzintervall für log-RRR. Das tatsächliche Konfidenzintervall für das RRR erhält man schließlich durch Exponenzieren der Grenzen des Konfidenzintervalls für das logarithmierte RRR. Eine Ausnahme bildet die Analyse, die ausschließlich Ergebnisse aus

dem Emulated Target Trial verwendet. Hier wird das Konfidenzintervall direkt aus dem Bootstrap abgeleitet.

Der andere, und in diesem Bericht zuerst beschriebene, Ansatz zieht eine Kontrollgruppe von Frauen hinzu, die nicht am MSP teilnehmen konnten. Im Idealfall ist diese Kontrollgruppe mit der eigentlichen Studiengruppe im Hinblick auf alle Confounder vergleichbar und unterscheidet sich nur dadurch, dass kein MSP angeboten wird. Wie bereits beschrieben, musste hier auf eine historische Kontrollkohorte zurückgegriffen werden (Regierungsbezirk Münster Anfang der 2000er Jahre). Die dort beobachtete 5-Jahres-Mortalität durch Brustkrebs kann nicht direkt auf den Studienzeitraum übertragen werden, da im Laufe der Zeit die Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für Brustkrebs weiterentwickelt wurden. Daher wird die Brustkrebsmortalität der historischen Kontrollkohorte durch einen Trendfaktor auf das Zeitfenster projiziert, das für die Bewertung des MSP interessiert. Der Trendfaktor soll den Fortschritt in Diagnostik und Therapie des Brustkrebses wiedergeben. Er wird durch einen Vergleich der Brustkrebsmortalitätsraten in der historischen Kontrollkohorte einerseits und verschiedenen Kombinationen von Brustkrebsmortalitätsraten in NRW, Schweden und Österreich in anderen Zeiträumen oder in NRW bei der Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen geschätzt. Das Mortalitätsrisiko durch Brustkrebs in der historischen Kontrollkohorte, multipliziert mit einem Trendfaktor, soll das Brustkrebsrisiko im Studienzeitraum beschreiben, das vorliegen würde, wenn es das MSP nicht gäbe. In die Varianz dieses Risikoschätzers geht die Varianz des Risikos der historischen Kontrollkohorte, der Trendfaktor und im Prinzip der Umstand, dass dieser Trendfaktor selbst wieder als Schätzer zufällig ist, ein. Wir betrachten hier aber der Einfachheit halber den Trendfaktor als nicht-stochastisch und bewerten stattdessen die Unsicherheit, die durch die Annahme eines hypothetischen Trends entsteht, dadurch, dass in einer Art Sensitivitätsanalyse verschiedene, plausible Trendfaktoren angewendet und die Resultate verglichen werden. Die verschiedenen Resultate in dieser Sensitivitätsanalyse sind, jedes für sich, wieder mit Konfidenzintervallen versehen. Diese quantifizieren dann die statistische Unsicherheit, die übrig bleibt, wenn man den jeweils zugrundeliegenden Trendfaktor für den Augenblick als gegeben annimmt.

Mit der so konstruierten hypothetischen Kontrollkohorte kann der Ansatz von Spix et al. (2016) und den darin zitierten Arbeiten angewendet werden. Hier wird betont, dass ein

kausales Relatives Risiko als Produkt eines naiven relativen Risikos mal einem Korrekturfaktor dargestellt werden kann. In der Arbeit von Duffy et al. (2002) wird ein entsprechender Korrekturfaktor aus einer eigenen Studie berechnet und auf die Daten einer anderen Studie angewendet. Damit sind Korrekturfaktor und naives Relatives Risiko statistisch unabhängig und ein Konfidenzintervall ist entsprechend einfach zu berechnen. Die Varianz des naiven relativen Risikos ergibt sich aus Standardverfahren. Die Varianz des (unabhängigen) logarithmierten Korrekturfaktors lässt sich aus Angaben aus dem Artikel von Duffy et al. (2002) zusammen mit deren Formel 7 berechnen. Die Varianz des logarithmierten kausalen Schätzers ist dann die Summe der Varianzen des logarithmierten naiven relativen Risikos und des logarithmierten Korrekturfaktors. Ein Konfidenzintervall ergibt sich auf dem üblichen Weg unter der Voraussetzung, dass die entsprechenden Statistiken ungefähr normalverteilt sind, was bei der Größe der Stichproben angenommen werden kann.

Wenn man gemäß der Empfehlung von Spix et al. (2016) für die Bias-Korrektur nur auf die eigenen Studiendaten zugreift, ist eine Faktorisierung des kausalen relativen Risikos in naives Relatives Risiko und Korrekturfaktor nicht nötig und für die Herleitung von Konfidenzintervallen auch unhandlich, da sowohl das naive relative Risiko als auch der Korrekturfaktor das Risiko der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen enthalten und somit stark korreliert sind. Cuzick et al. (1997) zeigen, wie man die Varianz des kausalen relativen Risikos direkt bestimmen kann.

Die beiden zitierten Arbeiten drücken die gesuchten Varianzen als Funktionen der Varianzen beteiligter Statistiken aus. Diese werden hier über den Emulated Target Trial mit Bootstrap, die Poisson-Regression der personenzeitbasierten Analyse oder dem Cox-Modell bei den an Brustkrebs erkrankten Frauen geschätzt und können dann wie beschrieben weiterverarbeitet werden. In den drei hier zitierten Artikeln und daher auch bei unseren Rechnungen wird der Anteil der MSP-Teilnehmerinnen an der Studienpopulation (f_S) als nicht-stochastisch angesehen.

Die Analyse des Emulated Target Trials erfolgt getrennt nach Alter zu Baseline in vier Altersklassen von jeweils 5 Jahren. In jeder Altersgruppe werden Varianzen und Konfidenzintervalle nach den oben skizzierten Verfahren berechnet. Anschließend werden daraus altersstandardisierte naive und kausale relativen Risiken nebst Konfidenzintervallen nach dem für eine Altersstandardisierung üblichen Vorgehen berechnet.

6.1.3 Weiterführende Analysen als Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität

Im bevölkerungsbasierten Ansatz waren Inzidenzmeldungen von Brustkrebserkrankungen verfügbar, die umfassende klinische und pathologische Tumorinformationen beinhalteten. Hierdurch waren deskriptive Analysen möglich, in denen u.a. das abgeleitete UICC-Stadium der inzidenten Brustkrebserkrankung sowie die bereitgestellte kategorisierte Größe des Primärtumors gemäß TNM-T-Klassifikation (T1 bis T4) nach MSP-Teilnahmestatus bzw. nach Detektionsmodus näher betrachtet werden konnten, um so schließlich die Auswirkungen der Vorverlegung in ein früheres Tumorstadium durch MSP-Teilnahme (Stage Shift) evaluieren zu können (s. Kapitel 6.1.2.2, Kapitel 6.2.2.1 und Anhang L.2).

Die kategorisierte Größe des Primärtumors ist jedoch gemäß der TNM-T-Klassifikation sehr weit gefasst. Per Definition werden Tumore, die eine Größe von 2 cm nicht überschreiten, als T1-Tumore eingestuft; Tumore, die eine Größe von 2 bis 5 cm aufweisen, werden als T2-Tumore klassifiziert; T3-Tumore sind größer als 5 cm. Sobald ein Tumor bereits in die Brustwand oder Haut eingewachsen ist, wird dieser unabhängig von der Größe als T4-Tumor klassifiziert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Neben der möglichen Vorverlegung in ein früheres Tumorstadium bzw. in eine frühere kategorisierte Tumorgröße (Stage Shift) sind aufgrund der Spannweite in der Größe von T1- bis T4-Tumoren auch Unterschiede durch MSP-Teilnahme innerhalb einer kategorisierten Größe des Primärtumors denkbar, wodurch es zwar zu einer Vorverlegung der Tumordiagnose gekommen wäre, diese aber nicht direkt aus den Stadien ableitbar wäre. Dieser Frage konnte jedoch mit der verfügbaren Datenlage im bevölkerungsbasierten Ansatz nicht nachgegangen werden, weshalb die im Folgenden dargestellte weiterführende Analyse auf Basis einer ergänzenden Datengrundlage durchgeführt wurde.

Im Verlauf des Ressortforschungsvorhabens wurde im Jahr 2013 das KFRG (Bundesgesetzblatt, 2013), verabschiedet, das eine Verpflichtung zur flächendeckenden Einführung eines KKR in allen Bundesländern beinhaltete. Die zur Umsetzung in NRW notwendige Rechtsgrundlage wurde im April 2016 mit dem LKRG NRW (Gesetz- und Verordnungsblatt NRW, 2016) zur klinischen und epidemiologischen Krebsregistrierung geschaffen, so dass seitdem auch in diesem Bundesland eine Meldepflicht klinischer Informationen (zum Beispiel Tumorgröße in mm) besteht (s. Kapitel 3.2). Die Vollständig-

keit dieser Meldungen hat jedoch erst im Verlauf der Jahre zugenommen, so dass vollständigere Datenjahre erst ab 2019, dem letzten Jahr der Nachbeobachtungszeit im bevölkerungsbasierten Ansatz, vorliegen. Eine Nachlieferung dieser Informationen zu dem bestehenden Datenbestand in diesem Auswertungsansatz war deshalb nicht zielführend. Stattdessen wurde ein zweistufiges Vorgehen gewählt.

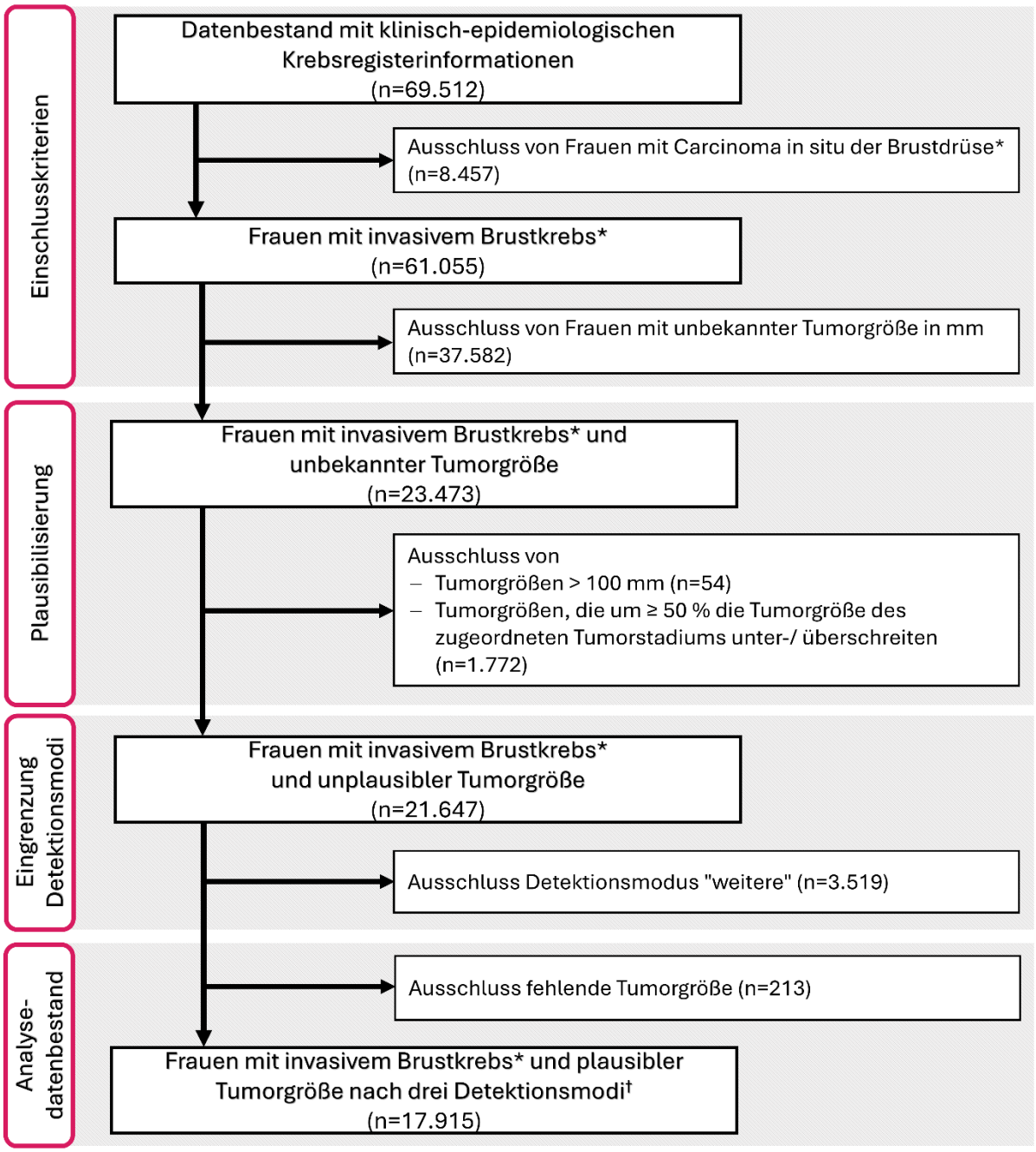
Zunächst wurden der Universität Münster seitens des LKR NRW Auswertungsergebnisse auf Basis eines Datenbestands mit klinischen und epidemiologischen Informationen (u.a. kategorisierte Tumorgröße, Tumorgröße in mm und Detektionsmodus) bereitgestellt. Auf Basis der ersten Ergebnisse wurde die Umsetzbarkeit weiterführender Analysen auf dieser Datengrundlage positiv evaluiert. Darüber hinaus wurde ein Mehrwert für das Ressortforschungsvorhaben auf Basis weiterführender Analysen festgestellt. Deshalb wurde im zweiten Schritt beim LKR NRW die Bereitstellung pseudonymisierter Einzelfalldaten für umfassendere Zusatzanalysen beantragt und positiv vom Wissenschaftlichen Fachausschuss evaluiert, so dass folgende Informationen verfügbar waren:

- Monatsgenaues Geburtsdatum
- Geschlecht
- ICD-10-Code der Diagnose
- Diagnosedatum
- Diagnosesicherung
- Morphologie
- Grading
- Merkmale gemäß TNM-Klassifikation (u.a. Meldedaten sowie die Informationen aus dem im LKR NRW gebildeten Best-Of-Datenbestand)
- Monatsgenaues Sterbedatum
- Todesursache
- Tumorgrößen
- Detektionsmodus

Die Angaben zur Tumorgröße in mm entstammten einer Best-Of-Bestimmung des LKR NRW, die im Grundsatz in Anlehnung an die etablierte epidemiologische TNM-T-Best-Of-Bestimmung erfolgt ist. Das bedeutet, dass sämtliche Informationen verwendet werden konnten, die dem LKR NRW innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose über-

mittelt worden waren. Ausgeschlossen wurden dann die Angaben nach einer Therapie (tumorresizierende Operation, Strahlentherapie, systemische Therapie unabhängig von der verabreichten Substanz). Auch Angaben, die im Rahmen neoadjuvanter Therapien (yTNM) gemeldet wurden, wurden ausgeschlossen. Ansonsten wurden pathologische Meldungen den klinischen Angaben vorgezogen. Am Ende wurde die jeweils größte Tumorgröße ausgewählt. Durch die Verwendung der Best-Of-Daten des Tumorstadiums und der Tumorgröße, die einen Zeitraum von sechs Monaten nach Diagnose einschließen, sind Abweichungen zwischen den kategorisierten Tumorgrößen gemäß TNM-T-Klassifikation und der hier zugeordneten Tumorgröße in mm möglich.
Es wurden alle dem LKR NRW vorliegenden Daten berücksichtigt, wodurch 50- bis 69-jährige Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose im Zeitraum von 2016 bis Mitte 2023 eingeschlossen werden konnten. Die Nachbeobachtung war bis September 2024 möglich, da dem LKR NRW die Sterbeinformationen bis zu diesem Zeitpunkt vorlagen.

Der generierte und bereitgestellte Datenbestand umfasste insgesamt 69.512 Frauen im anspruchsberechtigten Alter von 50 bis einschließlich 69 Jahren, bei denen zwischen 2016 und 2023 inzidenter Brustkrebs diagnostiziert wurde. Nach Ausschluss von Frauen mit Carcinoma in situ der Brustdrüse (n=8.457) sowie invasivem Brustkrebs (ICD-10-Code C50) mit fehlender Information zur Tumorgröße in mm (n=37.582), wurden auch Frauen mit unplausiblen Werten ausgeschlossen. Als unplausibel wurden Tumorgrößen von über 100 mm (n=54) sowie Tumorgrößen, die die Vorgabe des dazugehörigen Tumorstadiums um mindestens 50 % über- oder unterschritten (n=1.772), definiert. Da in den Analysen nur zwischen im MSP und im Intervall detektierten Tumore der MSP-Teilnehmerinnen und Tumoren der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen differenziert werden sollte, in den Datenbeständen des LKR NRW jedoch auch noch anderweitige Diagnoseanlässe berücksichtigt werden, wurden noch Frauen ausgeschlossen, für die der Detektionsmodus „weitere“ vorlag (n=3.519). Zuletzt wurden analog zu den Primäranalysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ im bevölkerungsbasierten Ansatz auch hier die verstorbenen Frauen ausgeschlossen, für die keine Todesursacheninformation vorlag (n=217). Folglich wurden in die Analysen insgesamt 17.915 Frauen eingeschlossen (s. Abbildung 6-6).



* Nach ICD-10 (= 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme).

† Unterschieden wird zwischen Brustkrebs, der im MSP (=Mammographie-Screening-Programm), im Intervall (0 bis 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme) und außerhalb des MSP detektiert wurde.

Abbildung 6-6: Flussdiagramm zur Darstellung der in den ergänzenden Analysen eingeschlossenen Frauen mit invasivem Brustkrebs.

Es wurden absolute und relative Häufigkeitsauswertungen zur Charakterisierung der hier eingeschlossenen Studienpopulation durchgeführt. Um zu untersuchen, ob es Unterschiede infolge einer möglichen Verschiebung (Shift) durch MSP-Teilnahme innerhalb einer kategorisierten Größe des Primärtumors gemäß TNM-T-Klassifikation geben könnte, wurden zunächst Cox-Regressionsmodelle stratifiziert nach kategorisierter

Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation berechnet. Neben unadjustierten Modellen wurden auch für Diagnosealter und Diagnosejahr basisadjustierte Modelle erstellt. Abschließend wurden volladjustierte Modelle bestimmt, in denen eine zusätzliche Adjustierung für Tumorgröße in mm erfolgte.

6.2 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden zunächst die ergänzenden Ergebnisse der ökologischen Studien dargestellt. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse des bevölkerungsbasierten Ansatzes präsentiert, wobei zunächst die deskriptiven Ergebnisse dargelegt werden. Im weiteren Verlauf werden die Ergebnisse einschließlich der naiven Effektschätzer in den zwei Studiendesigns dargestellt. Mit der Darlegung der Resultate der verschiedenen Verfahren zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) werden auch die daraus abgeleiteten kausalen Effektschätzer berichtet. Zuletzt werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen (s. Anhang N) zusammengefasst, wodurch eine Abschätzung des Effekts systematischer Fehler auf die primären Effektschätzer möglich wird (quantitative Bias-Analyse).
Die Ergebnisse der weiterführenden Analysen, die zur Ergänzung der Auswertungen im bevölkerungsbasierten Ansatz dienen, werden schließlich im letzten Unterkapitel dieses Ergebniskapitels gezeigt.

6.2.1 Ökologische Studien zur Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität

Im Rahmen der ökologischen Analyse zeigte sich in allen Altersgruppen bis einschließlich 74 Jahren für Frauen in NRW von 1998 bis 2022 ein rückläufiger Trend in der Brustkrebsmortalität, während diese in den älteren Altersgruppen im selben Zeitverlauf konstant blieb oder sogar leicht anstieg (s. Abbildung 6-7 und Abbildung 6-8). Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der bisherigen Evidenz (Jansen et al., 2020; Palshof et al., 2025). In Abbildung 6-7 ist nicht sofort ersichtlich, dass zu jeder Linie die Daten von Frauen unterschiedlicher Geburtsjahrgänge beigetragen haben, die sich im Laufe der Kalenderjahre (x-Achse) jedoch kontinuierlich verändert haben. In Abbildung 6-8 wurden daher anstelle der 5-Jahres-Altersgruppen die Geburtsjahrgänge berücksichtigt. Auch hier ist zu erkennen, dass die Brustkrebsmortalität für jedes Alter mit der Zeit abnahm

(dünne graue Linien, Alter am linken Ende angegeben). Die dicken Linien stellen die Geburtsjahrgänge dar, die am rechten Rand der Graphik angegeben und durch den Farbverlauf hervorgehoben sind. Für jeden Geburtsjahrgang war ein Anstieg des Risikos an Brustkrebs mit der Zeit zu erkennen, was in dieser Darstellung gleichzeitig die Entwicklung mit steigendem Lebensalter bedeutet. Vergleicht man die Geburtsjahrgänge miteinander, so fällt auf, dass das altersspezifische Risiko mit steigendem Geburtsjahr abnahm.

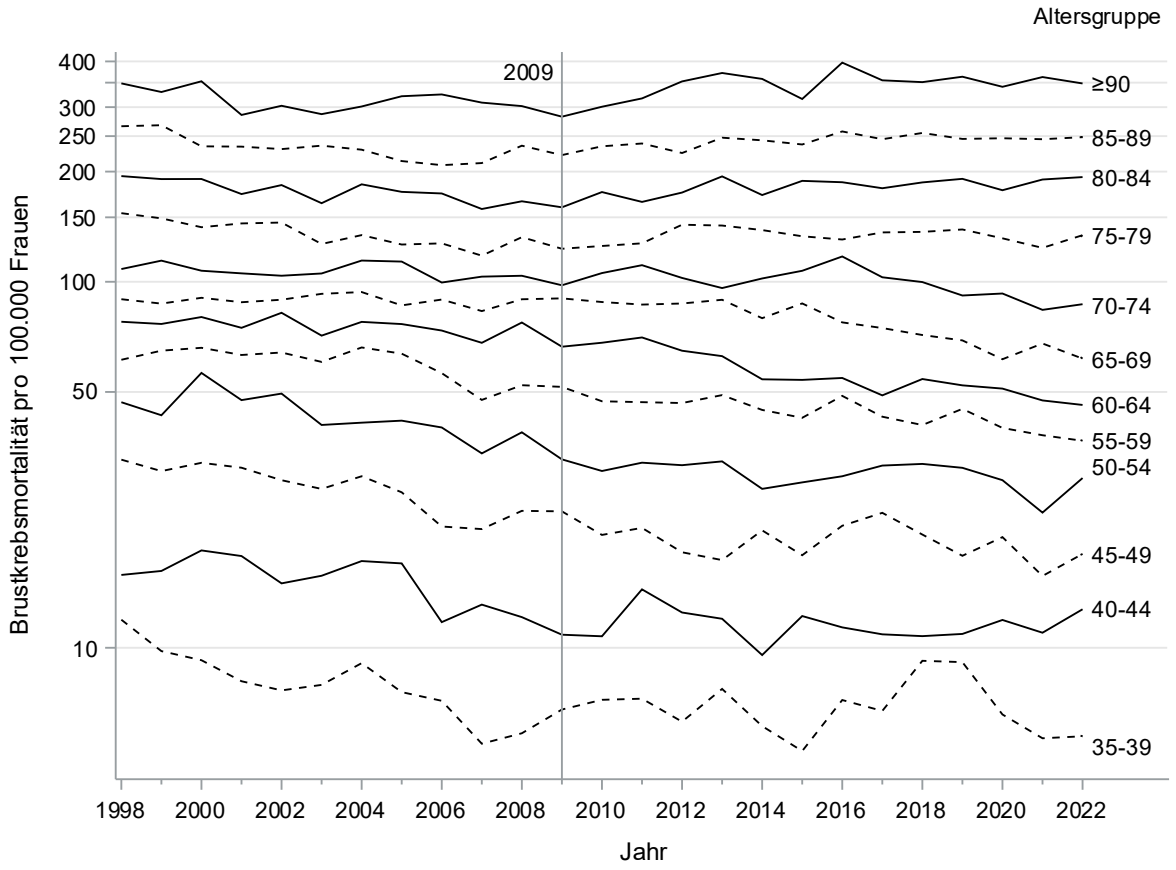


Abbildung 6-7: Zeitliche Trends der altersgruppenspezifischen Brustkrebsmortalität von Frauen in NRW von 1998 bis 2022. Dargestellt als Anzahl der Brustkrebssterbefälle pro 100.000 Frauen und Jahr.

Hinweis: Die in der Abbildung 6-7 dargestellte senkrechte Linie im Jahr 2009 stellt den Zeitpunkt der ab hier vollständig angenommenen Implementierung des MSP in Deutschland dar.

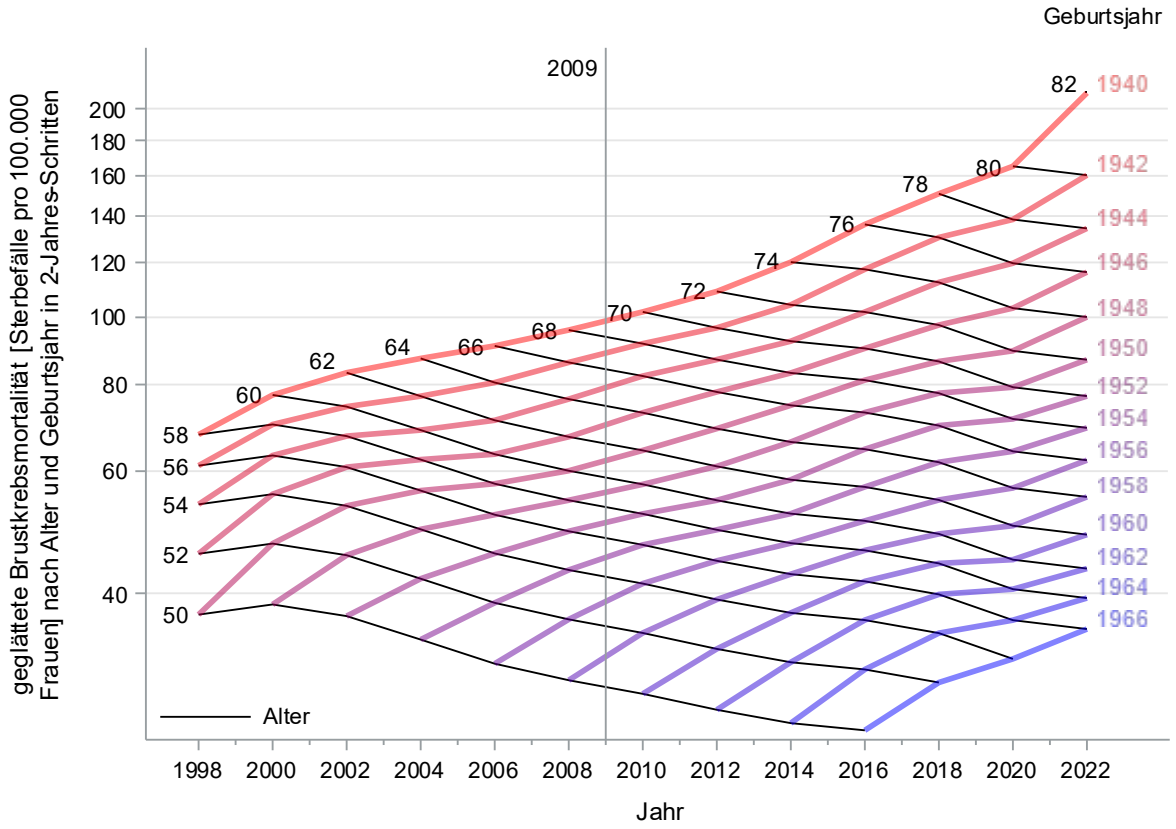


Abbildung 6-8: Zeitliche Trends der Brustkrebsmortalität von Frauen in NRW von 1998 bis 2022 nach Alter (graue Linien) und Geburtsjahrgang (farbige Linien). Dargestellt als Anzahl der Brustkrebssterbefälle pro 100.000 Frauen und Jahr.

Hinweis: Die in der Abbildung 6-8 dargestellte senkrechte Linie im Jahr 2009 stellt den Zeitpunkt der ab hier vollständig angenommenen Implementierung des MSP in Deutschland dar. Die farbigen Linien verbinden jeweils die gleichen Geburtsjahrgängen. Die Verknüpfung des gleichen Alters wird mithilfe der schwarzen Linien dargestellt.

In der Auswertung von ökologischen Analysen muss berücksichtigt werden, dass die einzelnen Jahreszahlen das Sterbejahr und nicht das Jahr der Diagnose angeben. Wenn also longitudinale Trends mit der Einführung des MSP in Verbindung gebracht werden sollen, so ist dies nur eingeschränkt möglich, weil unklar bleibt, welche Sterbefälle mit einem inzidenten Tumor vor oder nach Einführung des MSP zusammenhängen. Hier können nur individualbasierte Analysen, wie sie im Ressortforschungsvorhaben umgesetzt wurden, Klärung bringen. Geht man in Anlehnung an Duffy et al. (2020) davon aus, dass erste Effekte der MSP-Teilnahme nach zwei bis drei Jahren nachweisbar sind (und diese in ökologischen Analysen durch die Vermischung mit Sterbefällen aufgrund früher diagnostizierter Tumoren verwässert werden), dürften Effekte der MSP-Teilnahme nicht vor 2008 sichtbar werden. Betrachtet man nun die longitudinalen Trends in der anspruchsberechtigten Altersgruppe, so lässt sich gemäß Abbildung 6-8 allenfalls in der Altersgruppe

der 65- bis 69-jährigen Frauen eine entsprechende Dynamik ableiten. Ökologische Analysen können in der Bevölkerung somit nicht zu einer finalen Klärung der Frage nach dem Effekt der Teilnahme am deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität beitragen.

6.2.2 Analyse zur Brustkrebsmortalität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der deskriptiven Analysen sowie der Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ basierend auf den vorhabenspezifischen Datenbeständen im bevölkerungsbasierten Ansatz dargestellt.

6.2.2.1 Darstellungen der übergreifenden deskriptiven Analysen

Die übergreifenden deskriptiven Analysen basieren aufgrund einer einfacheren Vergleichbarkeit mit öffentlich zugänglichen Informationen auf dem Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse. In der Auswertungsstufe I (s. Abbildung 6-2) wurden die Analysen auf Basis des gesamten Datenbestandes durchgeführt, so dass für den Zeitraum von 2007 bis 2019 in NRW alle insgesamt 3.153.293 Frauen berücksichtigt wurden (s. Kapitel 6.1.2.4.1 und Kapitel 6.1.2.2). Da 2.164.481 Frauen mindestens einmal am MSP teilgenommen haben, wurden 968.404 Frauen als dauerhafte MSP-Nicht-Teilnehmerinnen definiert. In Tabelle 6-6 sind absolute und prozentuale Häufigkeiten von Merkmalen zur näheren Charakterisierung dieser nach MSP-Teilnahmestatus stratifizierten Studienpopulation dargestellt. Im Vergleich der fünf Regierungsbezirke zeigt sich insbesondere für Detmold, aber auch für Münster und Arnsberg ein höherer Anteil an MSP-Teilnehmerinnen als für Düsseldorf und Köln. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Schlussfolgerung einer Analyse der KVWL und der Krankenkassen für NRW („Mehr Frauen zum Mamma-Screening bewegen“, 2012).

Von den 3.135.293 eingeschlossenen Frauen überlebten 93,5 % bis zum Ende des Studienzeitraums, während 6,5 % der Frauen mit einem mittleren Sterbealter von 68,0 Jahren während dieses Zeitraums verstarben. Stratifiziert nach Teilnahmestatus betrug der Anteil der verstorbenen Frauen unter den 2.164.481 MSP-Teilnehmerinnen 4,1 %, die im Durchschnitt mit 69,2 Jahren verstarben. Von den 970.812 MSP-Nicht-Teilnehmerinnen verstarben 12,0 % mit einem durchschnittlichen Sterbealter von 66,7 Jahren. Sowohl bei den MSP-Teilnehmerinnen als auch bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ist ein Anstieg

Tabelle 6-6: Charakterisierung der 3.153.293 eingeschlossenen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals).

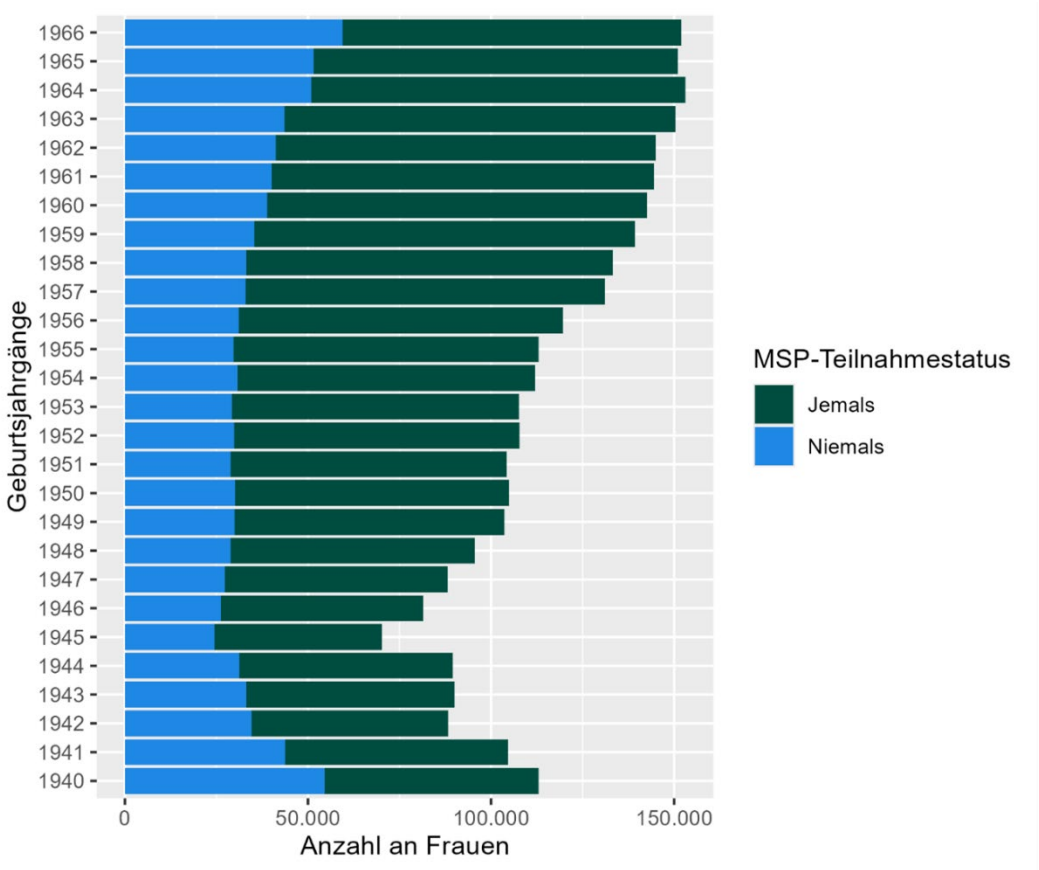
N (%) / Mittelwert (Standardabweichung)	MSP-Teilnehmerinnen (n=2.164.481)	MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (n=970.812)	Insgesamt (n=3.135.293)
Regierungsbezirk			
Düsseldorf	655.695 (30,3)	295.054 (30,4)	950.749 (30,3)
Köln	485.471 (22,4)	285.189 (29,4)	770.660 (24,6)
Münster	310.221 (14,3)	123.786 (12,8)	434.007 (13,8)
Detmold	250.409 (11,6)	80.763 (8,3)	331.172 (10,6)
Arnsberg	462.685 (21,4)	186.020 (19,2)	648.705 (20,7)
Geburtsjahrgänge (gruppiert)			
1940 bis 1944	288.160 (13,3)	197.338 (20,3)	485.498 (15,5)
1945 bis 1949	302.073 (14,0)	136.792 (14,1)	438.865 (14,0)
1950 bis 1954	387.742 (17,9)	148.757 (15,3)	536.499 (17,1)
1955 bis 1959	473.761 (21,9)	162.323 (16,7)	636.084 (20,3)
1960 bis 1964	520.708 (24,1)	214.703 (22,1)	735.411 (23,5)
1965 bis 1966	192.037 (8,9)	110.899 (11,4)	302.936 (9,7)
Ersteinladungsdatum*			
2007	427.909 (19,8)	171.248 (17,6)	599.157 (19,1)
2008	556.972 (25,7)	268.130 (27,6)	825.102 (26,3)
2009	466.855 (21,6)	205.832 (21,2)	672.687 (21,5)
2010	103.819 (4,8)	38.826 (4,0)	142.645 (4,6)
2011	104.346 (4,8)	40.107 (4,1)	144.453 (4,6)
2012	103.769 (4,8)	41.199 (4,2)	144.968 (4,6)
2013	106.646 (4,9)	43.670 (4,5)	150.316 (4,8)
2014	102.128 (4,7)	50.901 (5,2)	153.029 (4,9)
2015	99.528 (4,6)	51.457 (5,3)	150.985 (4,8)
2016	92.509 (4,6)	59.442 (6,1)	151.951 (4,9)
Vitalstatus und Todesursachen			
Überlebende	2.075.768 (95,9)	854.736 (88,0)	2.930.504 (93,5)
Verstorbene	88.713 (4,1)	116.076 (12,0)	204.789 (6,5)
Tod durch Brustkrebs	3.188 (3,6)	5.661 (4,9)	8.849 (4,3)
Tod durch andere Ursachen	85.525 (96,4)	110.415 (95,1)	195.940 (95,7)
Pankreaskarzinom	3.854 (4,3)	3.222 (2,8)	7.076 (3,5)
Ovarialkarzinom	2.647 (3,0)	2.777 (2,4)	5.424 (2,7)
Sterbejahr			
2007	184 (0,2)	644 (0,6)	828 (0,4)
2008	1.071 (1,2)	3.499 (3,0)	4.570 (2,2)
2009	2.213 (2,5)	6.372 (5,5)	8.585 (4,2)
2010	3.570 (4,0)	7.957 (6,9)	11.527 (5,6)
2011	4.491 (5,1)	8.190 (7,1)	12.681 (6,2)
2012	5.346 (6,0)	8.489 (7,3)	13.835 (6,8)
2013	6.751 (7,6)	9.383 (8,1)	16.134 (7,9)
2014	7.799 (8,8)	9.886 (8,5)	17.685 (8,6)
2015	9.308 (10,5)	10.880 (9,4)	20.188 (9,9)
2016	10.109 (11,4)	11.080 (9,6)	21.189 (10,4)
2017	11.580 (13,1)	12.063 (10,4)	23.643 (11,6)
2018	13.150 (14,8)	13.134 (11,3)	26.284 (12,8)
2019	13.141 (14,8)	14.499 (12,5)	27.640 (13,5)
Sterbealter	69,21 (7,7)	66,68 (7,8)	68,02 (7,8)
Nachbeobachtungszeit	9,75 (2,8)	9,13 (3,1)	9,56 (2,9)

MSP= Mammographie-Screening-Programm

***** Inbegriffen sind die simulierten Ersteinladungen für die Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 sowie die Einladungen, die mit dem 50. Geburtstag für die Jahrgänge 1959 bis 1966 gleichgesetzt wurden.

der Sterbefälle mit zunehmender Studiendauer zu beobachten. Von den 88.713 verstorbenen MSP-Teilnehmerinnen waren 3,6 % der Sterbefälle auf Brustkrebs zurückzuführen. Bei den 116.076 verstorbenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen war Brustkrebs mit einem Anteil von 4,9 % die häufigste Todesursache.

Anschließend wurde im Rahmen der Auswertungsstufe I (s. Abbildung 6-2) das MSP-Teilnahmeverhalten näher untersucht. In Abbildung 6-9 ist der MSP-Teilnahmestatus differenziert nach den eingeschlossenen Geburtsjahrgängen von 1940 bis 1966 dargestellt. Daran sind zwei zentrale Entwicklungen zu erkennen. Es ist festzustellen, dass in den älteren Geburtsjahrgängen verhältnismäßig viele Frauen noch nie am MSP teilgenommen haben, was auf die anfänglich noch nicht flächendeckende Umsetzung sowie auf die gleichzeitig begrenzten Kapazitäten der zu dem damaligen Zeitraum implementierten Screening-Einheiten zurückzuführen ist und eine eingeschränkte MSP-Teilnahmemöglichkeit zur Folge hatte. Gleichzeitig ist in der Abbildung 6-9 auch die unterschiedliche Anzahl von anspruchsberechtigten Frauen pro Geburtsjahrgang der geburtenschwachen Jahrgänge der Weltkriegsjahre sowie der nachfolgenden geburtenstarken



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-9: MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) stratifiziert nach Geburtsjahrgängen für alle anspruchsberechtigten Frauen in NRW.

Jahrgänge ab 1957 ersichtlich, die zu einer Ungleichverteilung der unterschiedlichen Geburtsjahrgänge in der Studienbevölkerung führte.

Tabelle 6-7 zeigt, dass die Inanspruchnahme des MSP von den insgesamt 2.164.481 MSP-Teilnehmerinnen zwischen einer Teilnahme (n=385.413) und sieben Teilnahmen (n=48.398) pro Frau variierte. Die Gesamtanzahl an Untersuchungen nahm mit zunehmender Screeningrunde ab und variierte von 2.164.481 Erstuntersuchungen bis 48.449 Mammographien in der siebten Screeningrunde.

Tabelle 6-7: Merkmale zur Inanspruchnahme des MSP.

MSP-Teilnahmerunden (Anzahl der Untersuchungen in der MSP-Teilnahmerunde)	**MSP-Teilnehmerinnen (n=2.164.481)**	
	Anzahl der MSP-Teilnehmerinnen	Alter (Mittelwert; *in Jahren)*
1 (N=2.164.481)	n=388.596	56,0
2 (N=1.775.885)	n=419.084	57,7
3 (N=1.356.801)	n=401.922	59,3
4 (N=954.879)	n=345.584	61,1
5 (N=609.295)	n=311.802	62,8
6 (N=297.493)	n=249.044	64,4
7 (N=48.449)	n=48.449	65,8
Abstände zwischen Screening-Mammographien *Mittelwert (25 % Quartil; 75 % Quantil) [in Monaten]*	26,6 (24; 26)	

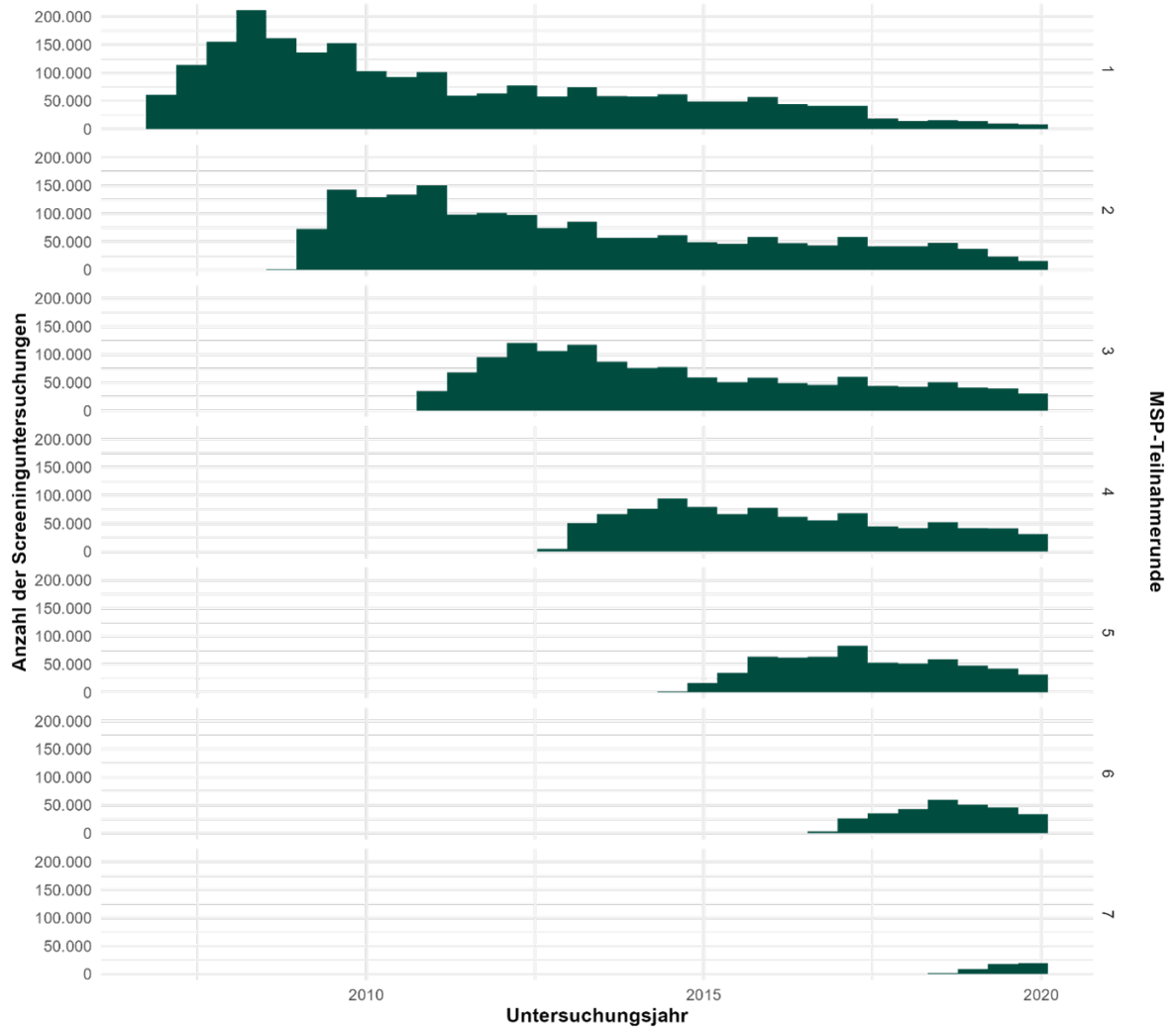
MSP = Mammographie-Screening-Programm

Unter den Frauen mit mehrfacher MSP-Teilnahme nahmen die meisten Frauen zweimal an dieser Früherkennungsuntersuchung teil. Dabei haben insgesamt 1.775.885 Frauen nach einer ersten MSP-Teilnahme die Früherkennungsuntersuchung ein zweites Mal in Anspruch genommen. Der sich daraus ergebende Anteil von 82,04 % ist vergleichbar mit den Ergebnissen der KoopG, obwohl in den jährlichen Evaluationsberichten jeweils ein etwas höherer Anteil für Deutschland berichtet wurde (z. B. 2022: 86 %). Diese geringfügige Diskrepanz ist insbesondere durch den unterschiedlichen Einschluss an Frauen bedingt, da in den Auswertungen der KoopG immer alle Frauen, die die erneute Möglichkeit zur MSP-Teilnahme hatten, eingeschlossen wurden, während in den hier durchgeführten Analysen nur Frauen bis 2016 berücksichtigt wurden.

Der zeitliche Abstand zwischen zwei MSP-Teilnahmen variierte ebenfalls, wobei im Durchschnitt 26,6 Monate zwischen den Inanspruchnahmen der Früherkennungsuntersuchung pro Frau vergingen (s. Tabelle 6-7).

In Abbildung 6-10 sind die Verteilungen für die Anzahl an MSP-Teilnahmen im Zeitverlauf des Studienzeitraums von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019 dargestellt. Hier ist gut erkennbar, wie sich die Häufigkeiten einer einmaligen MSP-Teilnahme bis hin zu einer siebenmaligen MSP-Teilnahme im Zeitverlauf verschoben haben. Darüber hinaus verdeutlicht diese Abbildung 6-10, dass die Anzahl der am MSP teilnehmenden Frauen mit jeder Einladungsrunde abnahm. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die meisten der in die Studie eingeschlossenen Frauen erst im Beobachtungszeitraum das anspruchsberechtigte Alter erreicht hat und damit im Analysezeitraum in den meisten Fällen maximal dreimal oder weniger die Möglichkeit hatte, am MSP teilzunehmen. Nur die Frauen, die in der Implementierungsphase gerade das anspruchsberechtige Alter erreicht hatten und zu diesem Zeitpunkt auch eingeladen wurden, hatten die Möglichkeit bis zu siebenmal am MSP teilzunehmen. Somit sind naturgemäß weniger MSP-Teilnehmerinnen in den höheren Screeningrunden vertreten, so dass Abweichungen zu anderen Studienergebnissen mit längerem Beobachtungszeitraum zu erwarten sind.

In dem ersten Schritt der Auswertungsstufe II (s. Abbildung 6-2) sind zunächst Frauen mit inzidentem Brustkrebs eingeschlossen worden, der entweder bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen oder bei MSP-Teilnehmerinnen im Screening oder im Intervall detektiert wurde. Von den insgesamt 96.799 eingeschlossenen Frauen hatten 86.350 Frauen ein invasives Karzinom und 10.449 Frauen ein Carcinoma in situ der Brustdrüse.
In Tabelle 6-8 sind die insgesamt 7.207.283 Untersuchungen (s. Tabelle 6-7, Spalte 1: Summe der in Klammern angegebenen Häufigkeiten) nach Erst- und Folgeuntersuchung sowie nach Kalenderjahr stratifiziert dargestellt. In Kombination mit den ebenfalls gelisteten Brustkrebserkrankungen, die in dem jeweiligen Jahr im ersten Screening oder in Folgeuntersuchungen detektiert wurden, konnte die jeweilige Brustkrebsentdeckungsrate pro Jahr berechnet werden. Nach vollständiger Implementierung des MSP zeigt sich, dass die Brustkrebsentdeckungsrate in dieser Studienkohorte bei Erstuntersuchung zwischen 6,5 und 8,6 pro 1.000 Untersuchungen variierte, wohingegen sie bei den Folgeuntersuchungen einen Wert zwischen 4,6 bis 5,9 annahm. Die durchgängig höhere Brustkrebsentdeckungsrate bei den Erstuntersuchungen im Vergleich zu den Folgeuntersuchungen wird auch in den jährlichen Evaluationsberichten der KoopG berichtet. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die Brustkrebsinzidenz bei jüngeren



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-10: Verteilung der Untersuchungen im Verlauf des Studienzeitraums (2007 bis 2019) von Frauen im Alter von 50 bis 69 in NRW. Auf der rechten y-Achse ist angegeben, die wievielte Screening-Mammographie einer Frau dargestellt ist.

Frauen zwar niedriger ist als bei älteren Frauen, aber die Frauen der jüngeren Altersgruppe in der Regel noch keine Mammographien erhalten hatten oder diese andernfalls länger zurückliegen (KoopG, 2021).Im Zeitraum von 2010 bis 2019 betrug in Deutschland die mittlere Brustkrebsentdeckungsrate [16] bei Erstuntersuchungen 7,7 (Range: 7,4 bis 8,0) und bei Folgeuntersuchungen 5,5 (Range: 5,4 bis 5,6) pro 1.000 Untersuchungen. Somit sind die ermittelten Ergebnisse gut mit den Ergebnissen der KoopG vereinbar und insgesamt plausibel.

[16] Ab 2010 hat die KoopG jährliche Evaluationsberichte veröffentlicht (https://fachservice.mammo-programm.de/de/publikationen, letzter Zugriff: 20.04.2025), in denen die absolute Brustkrebsentdeckungsraten bei Erst-/Folgeuntersuchungen für das jeweilige berichtete Kalenderjahr angegeben sind. Diese wurden berichtsübergreifend für den Zeitraum von 2010 bis 2019 aufsummiert. Im Anschluss wurde dieses Ergebnis durch die Anzahl der Kalenderjahre (hier: 10 Jahre) dividiert.

Tabelle 6-8: Brustkrebsentdeckungsrate invasiver Mammakarzinome und Carcinomas in situ der Brustdrüse nach Erst- und Folgeuntersuchungen für 50- bis 69-jährige Frauen im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019, stratifiziert nach Kalenderjahren.

Kalenderjahr	Anzahl der Erstuntersuchungen im MSP	Anzahl der in Erstuntersuchungen detektierten Brustkrebsfälle	Brustkrebsentdeckungsrate bei Erstscreening (pro 1.000)	Anzahl der Folgeuntersuchungen im MSP	Anzahl der in Folgeuntersuchungen detektierten Brustkrebsfälle	Brustkrebsentdeckungsrate bei Folgescreening (pro 1.000)
2007	291.197	1.968	6,8	-		
2008	413.681	2.923	7,1	959	106	11,1
2009	303.676	2.229	7,3	228.549	1.276	5,6
2010	228.738	1.640	7,2	323.369	1.785	5,5
2011	161.378	1.108	6,9	429.426	2.391	5,6
2012	151.195	1.079	7,1	449.821	2.653	5,9
2013	138.597	944	6,8	485.469	2.748	5,7
2014	129.008	861	6,7	490.783	2.633	5,4
2015	115.952	780	6,7	500.403	2.641	5,3
2016	109.116	712	6,5	525.484	2.774	5,3
2017	61.003	466	7,6	538.869	2.782	5,2
2018	34.306	277	8,1	547.565	2.824	5,2
2019	26.634	230	8,6	522.105	2.386	4,6
Summe	**2.164.481**			**5.042.802**		

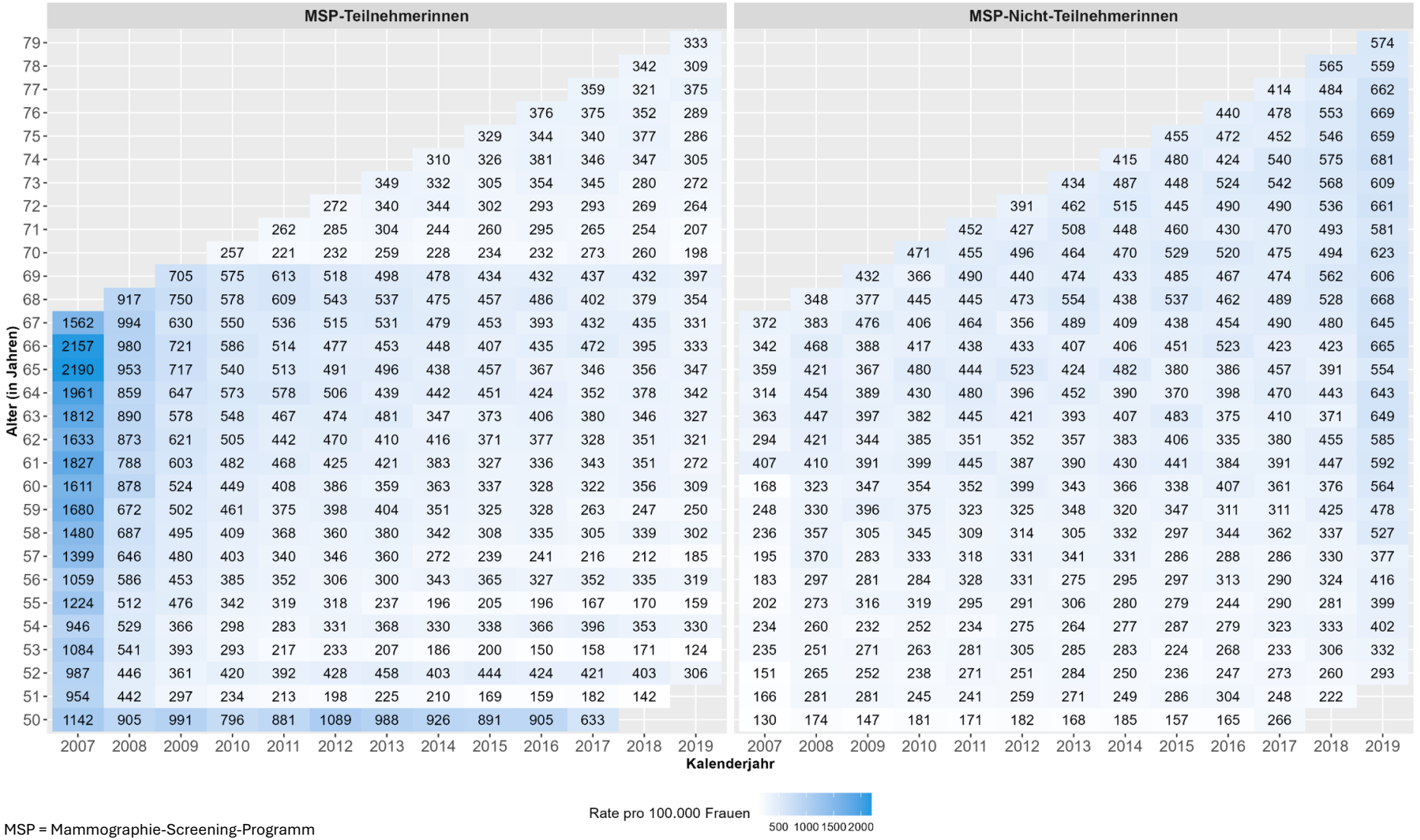
MSP = Mammographie-Screening-Programm

Hinweis: Die Brustkrebsentdeckungsrate ist ein Parameter zur Beurteilung eines vollständig implementierten MSPs. Die grau hinterlegten Kalenderjahre, in denen diese Früherkennungsuntersuchung noch flächendeckend eingeführt wurde, sind daher nicht aussagekräftig und hier nur zwecks Vollständigkeit dargestellt.

Im Anschluss sind die in Abbildung 6-11 in einem Lexis-Diagramm dargestellten Inzidenzraten der Brustkrebsfälle mit invasiven Karzinomen und Carcinomas in situ der Brustdrüse nach Alter und Kalenderjahr sowie stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) berechnet worden. Bei den MSP-Teilnehmerinnen waren die im Screening diagnostizierten Brustkrebsfälle klar abgrenzbar, was anhand der höheren Raten sowohl im ersten Beobachtungsjahr 2007 während der Implementierungsphase, in der alle Altersgruppen per Zufallseinladung entsprechend den Kapazitäten der Screening-Einheiten das erste Mal teilnehmen konnten (Kalenderjahr 2007, Alter 50 bis 67 Jahre), als auch bei den 50-jährigen Frauen im Zeitverlauf (2007 bis 2017) sichtbar ist (s. dunklere Färbungen in Abbildung 6-11). Bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen sieht man hingegen den klassischen Verlauf mit niedrigeren Inzidenzraten in den jüngeren Altersgruppen, die im Zeitverlauf und insbesondere in den höheren Altersgruppen deutlich zunahmen und dabei die Raten der MSP-Teilnehmerinnen überstiegen.

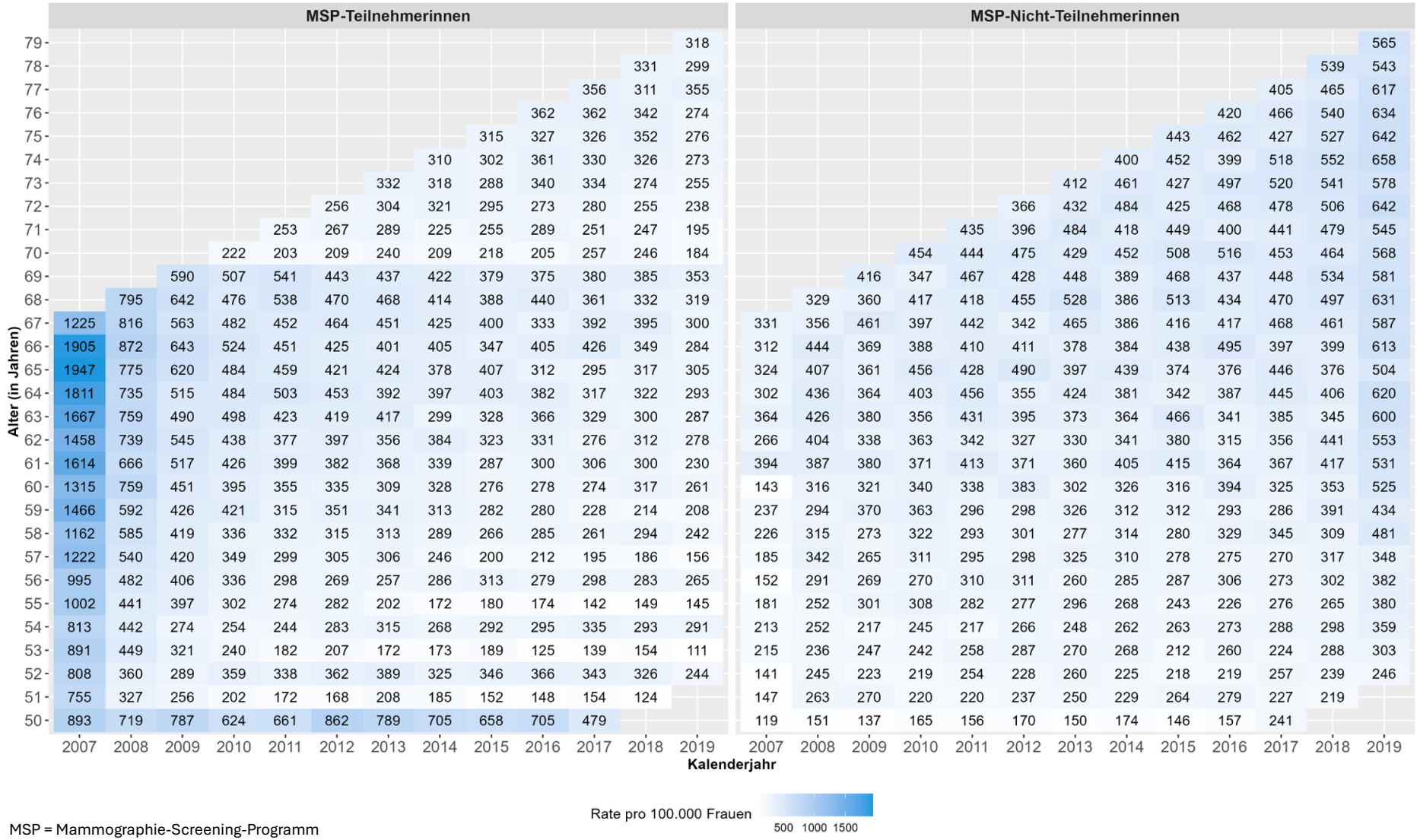
Um die inzidenten Brustkrebsfälle mit invasivem Tumor weiter zu charakterisieren, u.a. auch hinsichtlich klinischer und pathologischer Informationen, wurden die Frauen mit einem Carcinoma in situ der Brustdrüse in den folgenden weiterführenden Analysen der Auswertungsstufe II (s. Abbildung 6-2) ausgeschlossen. Von den dann verbleibenden 86.350 Frauen mit invasivem Brustkrebs waren 37.296 Frauen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Von den MSP-Teilnehmerinnen haben 35.011 Frauen die Diagnose im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung und 14.043 Frauen im Intervall, d.h. bis maximal 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme, erhalten.

Hierfür wurden zunächst die Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit invasivem Mammakarzinom nach Alter und Kalenderjahr sowie stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus berechnet. Die in Abbildung 6-12 dargestellten Ergebnisse zeigen ebenfalls die zuvor beschriebenen Verteilungen und Entwicklungen in Abhängigkeit des MSP-Teilnahmestatus, auch wenn hier die Raten aufgrund der ausgeschlossenen Carcinomas in situ der Brustdrüse insgesamt niedriger waren (s. dazu im Vergleich Abbildung 6-11). Da diese Reduktion insbesondere die MSP-Teilnehmerinnen betraf, zeigen sich in der Folge hier nun größere Unterschiede zwischen den berechneten Inzidenzraten der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-11: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen oder Carcinomas in situ der Brustdrüse nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.135.289) im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-12: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.123.428) im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.

Die häufigere Diagnosestellung eines Carcinoma in situ der Brustdrüse MSP-Teilnehmerinnen war jedoch erwartbar, da diese nicht-invasiven Tumore zumeist im Rahmen der MSP-Teilnahme detektiert werden. Demzufolge waren auch diese Ergebnisse gut mit der bisherigen Evidenz, wie zum Beispiel der Analyse von Braun et al. (2018), vereinbar, die zu ähnlichen Studienergebnissen gelangten.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des MSP wurden als Surrogat-Parameter auch die Inzidenzraten fortgeschrittener Brustkrebsfälle näher betrachtet, die hier ebenfalls nach Alter und Kalenderjahr sowie stratifiziert für den MSP-Teilnahmestatus ermittelt wurden und in Abbildung 6-13 dargestellt sind. In die Analyse wurden alle fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinome einbezogen, die dem UICC-II-Stadium oder höher zugeordnet wurden. Die zuvor beschriebenen Ergebnisse zu den Raten des inzidenten Brustkrebses (s. Abbildung 6-12) sind in dieser Auswertung ebenfalls ersichtlich. Da die fortgeschrittenen Mammakarzinome mindestens dem zweiten Stadium der UICC-Klassifikation entsprechen mussten, wurden Tumore im UICC-Stadium 0 [17] und I ausgeschlossen, so dass die Raten in dieser Analyse insgesamt niedriger waren. Es konnte jedoch eine Reduktion der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien anhand der Raten bei den MSP-Teilnehmerinnen in den einzelnen Altersjahren im Zeitverlauf beobachtet werden, die sich bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen nicht zeigte. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Khil et al. (2020), die ebenfalls in den durchgeführten Analysen erste Hinweise zur Reduktion der Inzidenz fortgeschrittener Tumorstadien bei MSP-Teilnehmerinnen nachwiesen. Weitere Studien (Hübner et al., 2020; Katalinic et al., 2020) konnten ebenfalls einen Rückgang der fortgeschrittenen Tumorstadien quantifizieren.

[17] Dem UICC-Stadium 0 wird die Brustkrebserkrankung Carcinoma in situ der Brustdrüse zugeordnet. Trotz Ausschluss dieser Tumore sind wenige Tumore dem UICC-Stadium 0 zugeordnet. Hier ist davon auszugehen, dass die initial gemeldeten Carcinomas in situ der Brustdrüse sich im Verlauf zu invasivem Brustkrebskarzinomen entwickelt haben.

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-13: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinomen (UICC-Stadium II+) nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.123.428) im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.

Nach Berechnung der Raten des inzidenten (fortgeschrittenen) Brustkrebses wurden anschließend die in Tabelle 6-9 dargestellten Charakteristika der an inzidenten Brustkrebs erkrankten Frauen und der diagnostizierten invasiven Mammakarzinome stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus und Detektionsmodus ermittelt.

Bei den insgesamt 86.350 eingeschlossenen Frauen betrug das durchschnittliche Alter bei Brustkrebsdiagnose 61,4 Jahre. Während MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit 62,7 Jahren im Durchschnitt etwas älter waren, lag das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt bei den MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening oder im Intervall detektiertem Brustkrebs bei 60,2 bzw. 60,7 Jahren. Insgesamt verstarben 12.413 Frauen bis Ende 2019.

Der Anteil an den prognostisch ungünstigsten Triple-negativen Mammakarzinomen war unter den MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektierten Tumoren im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen mit 6,4 % (n=897) am höchsten.

Die ermittelten Verteilungen der Merkmale gemäß TNM-Klassifikation sind vergleichbar mit Studienergebnissen von Braun et al. (2018), die invasive Brustkrebserkrankungen in zwei Screening-Einheiten in NRW nach MSP-Teilnahmestatus und Detektionsmodus untersucht haben. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der KoopG in den jährlichen Evaluationsberichten ist hingegen schwieriger, da die Ergebnisse jeweils auf ein Kalenderjahr und das gesamte Bundesgebiet bezogen sind. Am Beispiel des Nodalstatus waren für die hier berücksichtigten Kalenderjahre aber im Durchschnitt vergleichbare Verteilungen zu entnehmen. Die mithilfe der vorliegenden imputierten TNM-Informationen (s. Anhang C) abgeleiteten UICC-Stadien zeigten stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus und Detektionsmodus Ergebnisse, die ebenfalls mit der bisherigen Literatur (z.B. KoopG, 2024) vergleichbar waren. Unter den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen traten im Vergleich zu den MSP-Teilnehmerinnen höhere Anteile an prognostisch ungünstigeren Stadien mit Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen auf.

Eine Analyse der Grading-Ergebnisse ergab, dass die überwiegende Anzahl der Tumore, unabhängig vom Detektionsmodus, Grad 2 zugeordnet wurden, bei dem sich die Zellen zunehmend von den gesunden Zellen unterscheiden. Auch in einer LKR NRW Veröffentlichung (2022) entsprachen die dort eingeschlossenen Mammakarzinomen am häufigsten dem Grad 2. Tumore mit einem Grad 3 waren in der hier durchgeführten Analyse am häufigsten bei Frauen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs nachweisbar und am seltensten bei den Frauen, die die Brustkrebsdiagnose im Rahmen des MSP erhalten haben.

Tabelle 6-9: Tumorcharakteristika 86.350 inzidenten Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach Detektionsmodus sowie MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals).

Charakteristika N (%) / Mittelwert (Standardabweichung)	MSP-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=49.054)			MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=37.296)	Insgesamt (n=86.350)
	im Screening detektiert (n=35.011)	im Intervall* detektiert (n=14.043)	Gesamt (n=49.054)		
Regierungsbezirk					
Düsseldorf	11.498 (32,8)	4.361 (31,1)	15.859 (32,3)	11.125 (29,8)	26.984 (31,3)
Köln	7.287 (20,8)	2.993 (21,3)	10.280 (21,0)	11.177 (30,0)	21.457 (24,9)
Münster	5.339 (15,3)	1.976 (14,1)	7.315 (14,9)	4.418 (11,9)	11.733 (13,6)
Detmold	3.990 (11,4)	1.607 (11,4)	5.597 (11,4)	3.020 (8,1)	8.617 (10,0)
Arnsberg	6.897 (19,7)	3.106 (22,1)	10.003 (20,4)	7.556 (20,3)	17.559 (20,3)
Diagnosealter *[in Jahren]*	60,24 (5,9)	60,68 (6,1)	60,36 (5,9)	62,73 (7,6)	61,39 (6,8)
Vitalstatus					
Überlebende	32.425 (92,6)	12.260 (87,3)	44.685 (91,1)	29.252 (78,4)	73.937 (85,6)
Verstorbene	2.586 (7,4)	1.783 (12,7)	4.369 (8,9)	8.044 (21,6)	12.413 (14,4)
Tod durch Brustkrebs	1.123 (3,2)	1.209 (8,6)	2.332 (4,8)	5.645 (15,1)	7.977 (9,2)
Tod durch andere Ursachen	1.463 (4,2)	574 (4,1)	2.037 (4,2)	2.399 (6,4)	4.436 (5,1)
TNM-Klassifikation					
T (kategorisierte Tumorgröße)					
T1	27.204 (77,7)	7.552 (53,8)	34.756 (70,9)	17.998 (48,3)	52.754 (61,1)
T2	7.083 (20,2)	5.575 (39,7)	12.658 (25,8)	14.137 (37,9)	26.795 (31,0)
T3	576 (1,7)	577 (4,1)	1.153 (2,4)	1.925 (5,2)	3.078 (3,6)
T4	138 (0,4)	289 (2,1)	427 (0,9)	3.171 (8,5)	3.598 (4,2)
Tis	10 (0,0)	50 (0,4)	60 (0,0)	65 (0,2)	125 (0,1)
N (Nodalstatus)					
N0	28.048 (80,1)	9.667 (69,0)	37.715 (77,0)	24.073 (64,6)	61.788 (71,6)
N1	5.407 (15,5)	3.209 (22,9)	8.616 (17,6)	9.039 (24,3)	17.655 (20,5)
N2	976 (2,8)	685 (4,9)	1.661 (3,4)	2.271 (6,1)	3.932 (4,6)
N3	575 (1,6)	445 (3,2)	1.020 (2,1)	1.876 (5,0)	2.896 (3,4)
N/A	5	37	42	37	79

Charakteristika N (%) / Mittelwert (Standardabweichung)	MSP-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=49.054)			MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=37.296)	Insgesamt (n=86.350)
	im Screening detektiert (n=35.011)	im Intervall* detektiert (n=14.043)	Gesamt (n=49.054)		
M (Metastasen)					
M0	34.631 (98,9)	13.548 (96,7)	48.179 (98,3)	33.191 (89,1)	81.370 (94,3)
M1	374 (1,1)	461 (3,3)	835 (1,7)	4.064 (10,9)	4.899 (5,7)
N/A	6	34	40	41	81
Grading					
1	6289 (18,0)	1.294 (9,2)	7.583 (15,5)	3.631 (9,7)	11.214 (13,0)
2	20.573 (58,8)	7.766 (55,4)	28.339 (57,8)	21.741 (58,3)	50.080 (58,0)
3	8.149 (23,3)	4.970 (35,4)	13.119 (26,8)	11.896 (31,9)	25.015 (29,0)
N/A	0	13	13	28	41
UICC-Klassifikation†					
Stadium 0	3 (0,0)	9 (0,1)	12 (0,0)	18 (0,1)	30 (0,0)
Stadium IA	23.363 (66,7)	6.094 (43,5)	29.457 (60,1)	15.132 (40,6)	44.589 (51,7)
Stadium IIA	7.445 (21,3)	4.340 (31,0)	11.785 (24,1)	9.498 (25,5)	21.283 (24,7)
Stadium IIB	2.112 (6,0)	1.781 (12,7)	3.893 (7,9)	4.330 (11,6)	8.223 (9,5)
Stadium IIIA	1.097 (3,1)	773 (5,5)	1.870 (3,8)	1.983 (5,3)	3.853 (4,5)
Stadium IIIB	92 (0,3)	190 (1,4)	282 (0,6)	1.150 (3,1)	1.432 (1,7)
Stadium IIIC	518 (1,5)	354 (2,5)	872 (1,8)	1.075 (2,9)	1.947 (2,3)
Stadium IV	374 (1,1)	461 (3,3)	835 (1,7)	4.064 (10,9)	4.899 (5,7)
N/A	7	41	48	46	94
Hormonrezeptorstatus‡					
Negativ	1.578 (8,5)	1.513 (17,9)	3.091 (11,4)	2.156 (13,8)	5.247 (12,3)
Positiv	16.997 (91,5)	6.943 (82,1)	23.940 (88,6)	13.522 (86,3)	37.462 (87,7)
N/A	16.436	5.587	22.023	21.618	43.641
HER2					
Negativ	14.630 (89,6)	6.102 (83,4)	20.732 (87,7)	12.410 (82,9)	33.142 (85,8)
Positiv	1.698 (10,4)	1.217 (16,6)	2.915 (12,3)	2.553 (17,1)	5.468 (14,2)
N/A	18.683	6.724	25.407	22.333	47.740

Charakteristika N (%) / Mittelwert (Standardabweichung)	MSP-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=49.054)			MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit inzidentem Brustkrebs (n=37.296)	Insgesamt (n=86.350)
	im Screening detektiert (n=35.011)	im Intervall* detektiert (n=14.043)	Gesamt (n=49.054)		
Rezeptorstatus					
HR fehlend, HER2 negativ	920 (2,6)	92 (0,7)	1.012 (3,6)	204 (0,6)	1.216 (1,4)
HR fehlend, HER2 positiv	85 (0,2)	16 (0,1)	101 (0,4)	49 (0,1)	150 (0,2)
HR negativ, HER2 positiv	358 (1,0)	356 (2,5)	714 (2,5)	693 (1,9)	1.407 (1,6)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	864 (2,5)	897 (6,4)	1.761 (6,3)	1.344 (3,6)	3.105 (3,6)
HR negativ, HER2 fehlend	356 (1,0)	260 (1,9)	616 (0,0)	119 (0,3)	735 (0,9)
HR positiv, HER2 negativ	12.846 (36,7)	5.113 (36,4)	17.959 (2,2)	10.862 (29,1)	28.821 (33,4)
HR positiv, HER2 fehlend	2.896 (8,3)	985 (7,0)	3.881 (13,8)	849 (2,3)	4.730 (5,5)
HR positiv, HER2 positiv	1.255 (3,6)	845 (6,0)	2.100 (7,5)	1.811 (4,9)	3.911 (4,5)
N/A	15.431 (44,1)	5.479 (39,0)	20.910	21.365 (57,3)	42.275 (49,0)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen
* Einschluss von Tumoren, die bis zu 30 Monaten nach der letzten MSP-Teilnahme detektiert wurden.
† Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).
‡ Variable wurde aus den Angaben zum Östrogen- und Progesteronstatus gebildet.

Zur abschließenden Bewertung der Tumorcharakteristika wurde das Staging nach UICC-Klassifikation zusammen mit dem Grading stratifiziert nach Detektionsmodus betrachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6-10 dargestellt und zeigen insgesamt, dass die Größe und Ausbreitung sowie Malignität der Karzinome je nach Detektionsmodus variierten.

Dabei gehörten die Intervallkarzinome der MSP-Teilnehmerinnen am häufigsten den höheren Grading- und den fortgeschrittenen UICC-Stadien an und schienen eher den Tumoren von dauerhaften MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zu ähneln.

Zuletzt wurden im zweiten Schritt der Auswertungsstufe II (s. Abbildung 6-2) semiparametrische Cox-Regressionsanalysen zur Darstellung der brustkrebs-spezifischen Überlebensfunktionen durchgeführt. Dabei wurden zunächst die nach UICC-Stadien stratifizierten Modelle, sowohl unadjustiert als auch adjustiert nach Diagnosealter und -jahr (s. Tabelle 6-11) berechnet. Hierbei zeigte sich, dass in allen UICC-Stadien die MSP-Teilnehmerinnen im Vergleich zu den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen länger nach Brustkrebsdiagnose überlebten.

Tabelle 6-12 zeigt die Ergebnisse der semiparametrischen Cox-Modelle zum Vergleich des brustkrebsspezifischen Überlebens stratifiziert nach den drei Detektionsmodi. Mit einem relativen Risiko (Incidence Rate Ratio) von 0,55 (95 % Konfidenzintervall: 0,51 bis 0,58) im basisadjustierten Modell hatten die MSP-Teilnehmerinnen mit einem im Intervall detektiertem Tumor im Vergleich zu den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ein geringeres Risiko, an Brustkrebs zu versterben. Das Risiko der MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Tumor war mit einem relativen Risiko von 0,17 (95 % Konfidenzintervall: 0,16 bis 0,18) hierbei nochmals deutlich geringer (verglichen mit den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen). Nach zusätzlicher Adjustierung für das UICC-Stadium zeigte sich ein etwas abgeschwächter Überlebenszeitunterschied für im Intervall detektierte (Relatives Risiko: 0,73; 95 % Konfidenzintervall: 0,68 bis 0,77) und für im Screening detektierte Brustkrebserkrankungen (Relatives Risiko: 0,32; 95 % Konfidenzintervall: 0,30 bis 0,34) im Vergleich zu Brustkrebserkrankungen bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Insgesamt konnten wie erwartet trotz Adjustierung für Tumorstadien keine unverzerrten Effektschätzer bestimmt werden.

Tabelle 6-10: Grading inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinom nach UICC-Stadium und Detektionsmodus bei Frauen (50 bis 69 Jahren, n = 85.891) in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019.

		Grading†				
Detektionsmodus	**UICC-Klassifikation***	**1**	**2**	**3**	**N/A**	**Gesamt**
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	Stadium 0	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	3
	Stadium IA	5.234 (22,4)	13.463 (57,6)	4.666 (20,0)	0 (0,0)	23.363
	Stadium IIA	814 (10,9)	4.567 (61,3)	2.064 (27,7)	0 (0,0)	7.445
	Stadium IIB	144 (6,8)	1.289 (61,0)	679 (32,2)	0 (0,0)	2.112
	Stadium IIIA	49 (4,5)	669 (61,0)	379 (34,6)	0 (0,0)	1.097
	Stadium IIIB	5 (5,4)	47 (51,1)	40 (43,5)	0 (0,0)	92
	Stadium IIIC	15 (2,9)	308 (59,5)	195 (37,6)	0 (0,0)	518
	Stadium IV	28 (7,5)	229 (61,2)	117 (31,3)	0 (0,0)	374
	N/A	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	0 (0,0)	7
	Gesamt	**6.289 (18,0)**	**20.573 (58,8)**	**8.149 (23,3)**	**0 (0,0)**	**35.011**
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs‡	Stadium 0	0 (0,0)	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)	9
	Stadium IA	991 (16,3)	3.601 (59,1)	1.502 (24,7)	0 (0,0)	6.094
	Stadium IIA	210 (4,8)	2.282 (52,6)	1.848 (42,6)	0 (0,0)	4.340
	Stadium IIB	51 (2,9)	928 (52,1)	802 (45,0)	0 (0,0)	1.781
	Stadium IIIA	21 (2,7)	420 (54,3)	332 (43,0)	0 (0,0)	773
	Stadium IIIB	6 (3,2)	99 (52,1)	85 (44,7)	0 (0,0)	190
	Stadium IIIC	4 (1,1)	185 (52,3)	165 (46,6)	0 (0,0)	354
	Stadium IV	8 (1,7)	245 (53,2)	208 (45,1)	0 (0,0)	461
	N/A	3 (7,3)	4 (9,8)	24 (58,5)	10 (24,4)	41
	Gesamt	**1.294 (9,2)**	**7.766 (55,3)**	**4.970 (35,4)**	**13 (0,1)**	**14.043**
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	Stadium 0	0 (0,0)	4 (22,2)	7 (38,9)	7 (38,9)	18
	Stadium IA	2.694 (17,8)	9.328 (61,6)	3.110 (20,6)	0 (0,00)	15.132
	Stadium IIA	560 (5,9)	5.557 (58,5)	3.363 (35,4)	0 (0,00)	9.498
	Stadium IIB	152 (3,5)	2.448 (56,5)	1.730 (40,0)	0 (0,00)	4.330
	Stadium IIIA	82 (4,1)	1.112 (56,1)	789 (39,8)	0 (0,00)	1.983
	Stadium IIIB	30 (2,6)	563 (49,0)	557 (48,4)	0 (0,00)	1.150
	Stadium IIIC	26 (2,4)	504 (46,9)	545 (50,7)	0 (0,00)	1.075
	Stadium IV	86 (2,1)	2.201 (54,2)	1.776 (43,7)	1 (0,00)	4.064

		Grading†				
Detektionsmodus	**UICC-Klassifikation***	**1**	**2**	**3**	**N/A**	**Gesamt**
	N/A	1 (2,2)	6 (13,0)	19 (41,3)	20 (43,5)	46
	Gesamt	**3.631 (9,7)**	**21.741 (58,3)**	**11.896 (31,9)**	**28 (0,0)**	**37.296**
Insgesamt		**11.214 (13,0)**	**50.080 (58,0)**	**25.015 (29,0)**	**40 (0,1)**	**86.350**

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).
† Gemäß der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) für Mammakarzinome wurde hier die dreistufige Einteilung des Gradings nach Elston und Ellis (1991) angewendet.
‡ Tumore, die bis einschließlich 30 Monate nach der letzten Screeninguntersuchung bei MSP-Teilnehmerinnen detektiert wurden.

Tabelle 6-11: Auswirkung des Teilnahmestatus am MSP (MSP-Teilnehmerinnen (jemals) vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (Referenz, niemals) mit inzidentem Brustkrebs) auf die Brustkrebsmortalität basierend auf n = 86.350 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach UICC-Tumorstadium.

Analysen	$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ (95 % KI)
Ohne Adjustierung	
UICC-Stadium I	0,46 (0,40 bis 0,52)
UICC-Stadium II	0,49 (0,45 bis 0,53)
UICC-Stadium III	0,68 (0,62 bis 0,76)
UICC-Stadium IV	0,51 (0,45 bis 0,57)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr	
UICC-Stadium I	0,43 (0,38 bis 0,49)
UICC-Stadium II	0,44 (0,40 bis 0,47)
UICC-Stadium III	0,60 (0,54 bis 0,67)
UICC-Stadium IV	0,43 (0,38 bis 0,48)

KI = Konfidenzintervall

$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) der MSP-Teilnehmerinnen.

UICC-Klassifikation = Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).

Tabelle 6-12: Auswirkung des Detektionsmodus auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nach inzidenter Brustkrebsdiagnose eines invasiven Karzinoms) auf Basis von n= 86.350 Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019.

Analysen	$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ (95 % KI)
Ohne Adjustierung	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,53 (0,50 bis 0,57)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,19 (0,18 bis 0,20)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,55 (0,51 bis 0,58)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,17 (0,16 bis 0,18)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr sowie UICC-Stadium (I bis IV)	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,73 (0,68 bis 0,77)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,32 (0,30 bis 0,34)

KI = Konfidenzintervall

Ref. = Referenzgruppe

$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) der MSP-Teilnehmerinnen.

UICC-Klassifikation = Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).

Abschließend wurden im Rahmen der Auswertungsstufe III die Intervallkarzinome näher betrachtet. Von den insgesamt 49.054 Brustkrebserkrankungen bei MSP-Teilnehmerinnen wurden unter Verwendung des Schwellenwertes von 30 Monaten nach MSP-Teilnahme 14.043 als Intervallkarzinome definiert. Dies entspricht einer Programmsensitivität von 71,4 % für den Studienzeitraum von 2007 bis 2019 in NRW. Sofern der Schwellenwert zur Definition der Intervallkarzinome auf 24 Monate herabgesetzt wurde,

reduzierte sich die Anzahl der Intervallkarzinome (n=12.268) und es ergibt sich eine Programmsensitivität von 75,0 %. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit anderen Studienergebnissen. Heinze et al. (2023) haben beispielsweise auf Basis von Krankenkassendaten eine Range der bundesweiten und altersstandardisierten Programmsensitivität von 9,9 % (95 % Konfidenzintervall: 67,3 bis 72,0) bis 71,7 % (95 % Konfidenzintervall:69,5 bis 73,9) für den Zeitraum von 2010 bis 2016 berechnet. Bokhof et al. (2018) haben u.a. für NRW von 2006 bis 2011 die Programmsensitivität untersucht und kamen ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen.

Aufgrund der zweijährlichen Anspruchsberechtigung sollten Intervallkarzinome streng genommen nur zwischen 0 und 24 Monaten nach der letzten MSP-Teilnahme detektiert werden. Da MSP-Teilnehmerinnen, die eine erneute MSP-Teilnahme anstreben, dies aber aus verschiedenen Gründen möglicherweise nicht innerhalb dieses Zeitraums schaffen, wird häufig auch ein Schwellenwert von 30 Monaten gewählt, der in den Auswertungen des bevölkerungsbasierten Ansatzes einheitlich berücksichtigt wurde. Um eine genauere Darstellung der Intervallkarzinome zu ermöglichen, wurden zum Vergleich nun die Charakteristika der Intervallkarzinome differenziert nach Tumoren betrachtet, die innerhalb der ersten 12 Monate nach der letzten Teilnahme am MSP aufgetreten sind, Tumoren, die 13 bis einschließlich 24 Monate nach der letzten MSP-Teilnahme diagnostiziert wurden und schließlich Tumoren, die 25 bis einschließlich 30 Monaten nach der letzten MSP-Teilnahme erfasst wurden (s. Tabelle 6-13). Das mittlere Diagnosealter variierte zwischen 59,6 Jahren bei Frauen, deren Intervallkarzinom innerhalb von 12 Monaten nach letzter MSP-Teilnahme detektiert wurde und 63,5 Jahren bei Frauen, deren Brustkrebs zwischen 25 und 30 Monaten nach der letzten MSP-Teilnahme diagnostiziert wurde. Insgesamt wurden die Intervallkarzinome am häufigsten und unabhängig von der Intervalllänge nach MSP-Erstteilnahme detektiert. Die übrigen Charakteristika waren in den drei definierten Gruppen untereinander vergleichbar, ebenso wie mit den vorangegangenen Darstellungen aller Intervallkarzinome insgesamt (s. Tabelle 6-9).

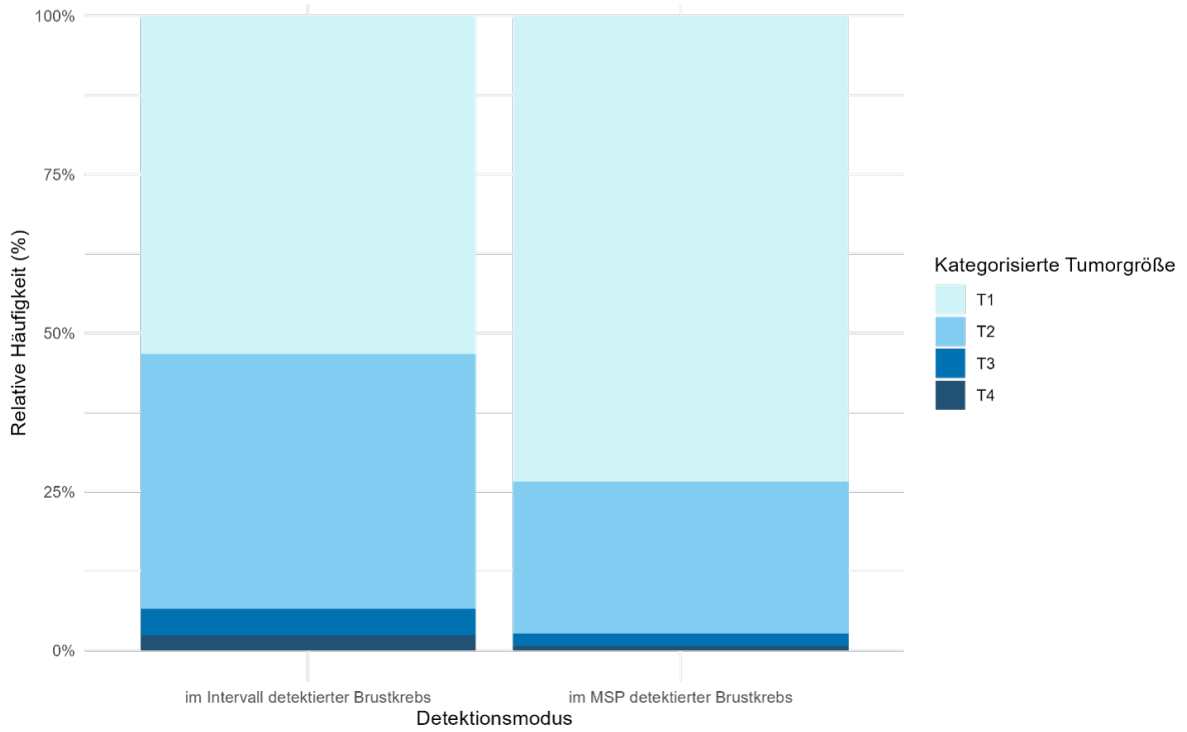
Tabelle 6-13: Differenzierung der Intervallkarzinome nach letzter MSP-Teilnahme.

Charakteristika	bis zu 12 Monate (n=4.675)	13 bis 24 Monate (n=7.593)	25 bis 30 Monate (n=1.775)	Insgesamt (n=14.043)
Regierungsbezirk				
Düsseldorf	1.464 (31,3)	2.348 (30,9)	549 (30,9)	4.361 (22,1)
Köln	982 (21,0)	1.576 (20,8)	435 (24,5)	2.993 (11,4)
Münster	643 (13,8)	1.123 (14,8)	210 (11,8)	1.976 (31,1)
Detmold	537 (11,5)	899 (11,8)	171 (9,6)	1.607 (21,3)
Arnsberg	1.049 (22,4)	1.647 (21,7)	410 (23,1)	3.106 (14,1)
Diagnosealter *[in Jahren]*	59,6 (5,9)	60,7 (6,0)	63,5 (6,5)	60,7 (6,1)
Diagnosejahre				
2007	82 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	82 (0,6)
2008	296 (6,3)	185 (2,4)	0 (0,0)	481 (3,4)
2009	302 (6,5)	502 (6,6)	72 (4,1)	876 (6,2)
2010	424 (9,1)	608 (8,0)	128 (7,2)	1.160 (8,3)
2011	423 (9,1)	707 (9,3)	142 (8,0)	1.272 (9,1)
2012	473 (10,1)	706 (9,3)	176 (9,9)	1.355 (9,7)
2013	445 (9,5)	799 (10,5)	168 (9,5)	1.412 (10,1)
2014	394 (8,4)	743 (9,8)	201 (11,3)	1.338 (9,5)
2015	403 (8,6)	754 (9,9)	212 (11,9)	1.369 (9,8)
2016	404 (8,6)	707 (9,3)	172 (9,7)	1.283 (9,1)
2017	399 (8,5)	678 (8,9)	165 (9,3)	1.241 (8,8)
2018	330 (7,1)	666 (8,8)	155 (8,7)	854 (8,2)
2019	300 (6,4)	538 (7,1)	184 (10,4)	1.022 (7,3)
Vitalstatus und Todesursachen				
Überlebende	4.065 (87,0)	6.646 (87,5)	1.549 (87,3)	12.260 (87,3)
Verstorbene	610 (13,1)	947 (12,5)	226 (12,7)	1.783 (12,7)
Tod durch Brustkrebs	504 (10,8)	832 (11,0)	174 (9,8)	1.510 (10,8)
Tod durch andere Ursachen	106 (2,3)	115 (1,5)	52 (2,9)	273 (1,9)
Diagnose nach Anzahl der MSP-Teilnahme				
1. MSP-Teilnahme	1.601 (34,3)	2.724 (35,9)	621 (35,0)	4.946 (35,2)
2. MSP-Teilnahme	1.222 (26,1)	1.943 (25,6)	484 (27,3)	3.649 (26,0)
3. MSP-Teilnahme	871 (18,6)	1.419 (18,7)	317 (17,9)	2.607 (18,6)
4. MSP-Teilnahme	514 (11,0)	910 (12,0)	229 (12,9)	1.653 (11,8)
5. MSP-Teilnahme	321 (6,9)	464 (6,1)	103 (5,8)	888 (6,3)
6. MSP-Teilnahme	135 (2,9)	132 (1,7)	21 (1,2)	288 (2,1)
7. MSP-Teilnahme	11 (0,2)	1 (0,0)	0 (0,0)	12 (0,1)

Charakteristika	bis zu 12 Monate (n=4.675)	13 bis 24 Monate (n=7.593)	25 bis 30 Monate (n=1.775)	Insgesamt (n=14.043)
UICC-Klassifikation*				
Stadium 0	3 (0,1)	6 (0,1)	0 (0,0)	9 (0,1)
Stadium IA	2.115 (45,4)	3.144 (41,5)	835 (47,2)	6.094 (43,5)
Stadium IIA	1.386 (29,7)	2.425 (32,0)	529 (29,9)	4.340 (31,0)
Stadium IIB	574 (12,3)	1.006 (13,3)	201 (11,4)	1.781 (12,7)
Stadium IIIA	255 (5,5)	434 (5,7)	84 (4,8)	773 (5,5)
Stadium IIIB	65 (1,4)	105 (1,4)	20 (1,1)	190 (1,4)
Stadium IIIC	109 (2,3)	205 (2,7)	40 (2,3)	354 (2,5)
Stadium IV	153 (3,3)	247 (3,3)	61 (3,5)	461 (3,3)
N/A	15	21	5	41
Grading				
1	445 (9,5)	660 (8,7)	189 (10,7)	1.294 (9,22)
2	2.604 (55,8)	4.164 (54,9)	998 (56,3)	7.763 (55,35)
3	1.619 (34,7)	2.765 (36,4)	586 (33,1)	4.970 (35,42)
N/A	7	4	2	13
Rezeptorstatus				
HR missing, HER2 negativ	33 (0,7)	52 (0,7)	7 (0,4)	92 (0,7)
HR missing, HER2 positiv	9 (0,2)	5 (0,1)	2 (0,1)	16 (0,1)
HR negativ, HER2 positiv	121 (2,6)	200 (2,6)	35 (2,0)	356 (2,5)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	282 (6,0)	513 (6,8)	102 (5,8)	897 (6,4)
HR negativ, HER2 missing	84 (1,8)	164 (2,2)	12 (0,7)	260 (1,9)
HR positiv, HER2 negativ	1.581 (33,8)	2.896 (38,1)	636 (35,8)	5.113 (36,4)
HR positiv, HER2 missing	326 (7,0)	603 (7,9)	56 (3,2)	985 (7,0)
HR positiv, HER2 positiv	260 (5,6)	486 (6,4)	99 (5,6)	845 (6,0)
N/A	1.979 (42,3)	2.674 (35,2)	826 (46,5)	5.479 (39,0)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
HR = Hormonrezeptorstatus
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).

Zuletzt erfolgte ein Vergleich der Verteilung der kategorisierten Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation von Intervallkarzinomen nach der Erstuntersuchung mit Tumoren, die im Screening detektiert wurden (s. Abbildung 6-14). Hier zeigten sich im Vergleich zu den im Intervall diagnostizierten Brustkrebserkrankungen bei den im Screening detektierten Tumoren häufiger kleinere Tumorgrößen, was mit den Studienergebnissen von Heidinger et al. (2012) vereinbar ist.



Hinweis = Kategorisierte Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung.

Abbildung 6-14: Verteilung der kategorisierten Tumorgröße von MSP-Teilnehmerinnen stratifiziert nach im Screening und im Intervall detektiertem invasiven Brustkrebs.

6.2.2.2 Personenzeitbasierte Kohortenanalyse

In der personenzeitbasierten Kohortenanalyse erfolgte die Evaluation des Unterschieds in der inzidenzbasierten Brustkrebsmortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen unter Berücksichtigung der Personenjahre für den Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.

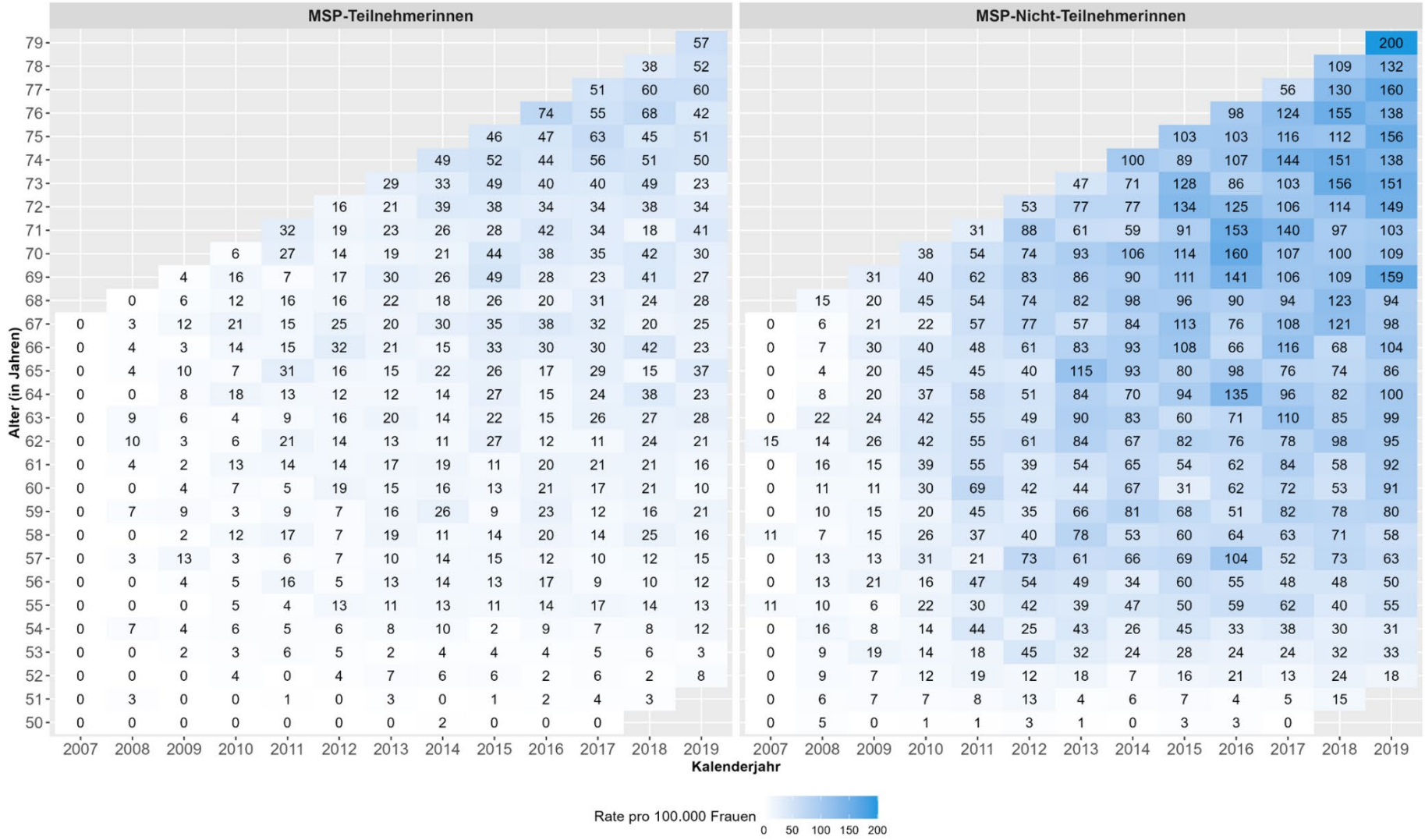
Infolge der Berücksichtigung der Implementierungsphase konnten Frauen der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 eingeschlossen werden, die durch Simulation ein Einladungsdatum ab dem 01.01.2007 zugewiesen bekommen haben. Eingeschlossen wurden aber auch Frauen der Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966, die nach der flächendeckenden

Einführung das anspruchsberechtigte Alter erreicht hatten. Nach Anwendung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 6.1.2.4.1) konnten insgesamt 3.135.293 Frauen mit 29.947.304 Personenjahren eingeschlossen werden. Stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus waren davon 17.776.927 Personenjahre den MSP-Teilnehmerinnen und 11.170.377 Personenjahre den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zuzuordnen. Bei 5.661 MSP-Teilnehmerinnen und 3.188 MSP-Nicht-Teilnehmerinnen war der Tod auf Brustkrebs zurückzuführen, so dass insgesamt 8.849 Frauen an dieser Krebserkrankung verstarben.

Mithilfe der Lexis-Expansion wurden Mortalitätsraten, die sich aus der Anzahl der an invasivem Brustkrebs) verstorbenen Frauen im Verhältnis zu der Personenzeit nach Alter und Kalenderjahr ergaben, pro 100.000 Frauen berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6-15 dargestellt. Aus der Abbildung kann beispielhaft abgeleitet werden, dass die Brustkrebsmortalitätsrate bei 50-jährigen Frauen im Jahr 2018 bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen 53 pro 100.000 Frauen und bei den MSP-Teilnehmerinnen 21 pro 100.000 Frauen beträgt.

Anschließend wurde der Effekt der MSP-Teilnahme mithilfe eines multivariablen Poisson-Regressionsmodells mit Adjustierung für Alter und Kalenderjahr geschätzt (s. Kapitel 6.1.2.4.6). Die auf Basis dessen modellierten Brustkrebsmortalitätsraten werden in Abbildung 6-16 für die MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen dargestellt.

Darüber hinaus erfolgte die Berechnung auch stratifiziert nach Alter bei Studieneinschluss in 5-Jahres-Altersgruppen. Die dazugehörigen Lexis-Diagramme können dem Anhang L.3 entnommen werden.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-15: Mortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchsberechtigten Alter in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019.

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung 6-16: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Alter in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019.

Die auf Basis der Poisson-Regressionsmodelle berechneten naiven Effektschätzer einschließlich der dazugehörigen Konfidenzintervalle können der Tabelle 6-14 entnommen werden. In den 5-Jahre-Altersgruppen variierten die relativen Risiken zwischen 0,24 und 0,40, wobei der Effekt in den höheren Altersklassen zunehmend kleiner wurde. Das unkorrigierte naive relative Risiko betrug 0,29 (95 % Konfidenzintervall: 0,28 bis 0,30).

Tabelle 6-14: Naive Effektschätzer mit dazugehörigem Konfidenzintervall stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen sowie altersstandardisiert für die 50- bis 69-jährigen Frauen in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 (Nachbeobachtung bis Ende 2019) in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse.

Altersgruppe	Relative Risiken (95 % KI)*
50 bis 54	0,24 (0,23 bis 0,26)
55 bis 59	0,25 (0,23 bis 0,28)
60 bis 64	0,29 (0,27 bis 0,32)
65 bis 69	0,40 (0,36 bis 0,44)
50 bis 69 †	**0,29 (0,28 bis 0,30)**

KI = Konfidenzintervall

* Die Konfidenzintervalle wurden gemäß den Beschreibungen in Kapitel 6.1.2.4.6 und Kapitel 6.1.2.6.3 bestimmt.

† Anders als im Emulated Target Trial-Ansatz bedarf es aufgrund der Lexis-Expansion in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse keiner weiteren Altersstandardisierung, so dass hier der naive Effektschätzer für 50 bis 69 Jahren dargestellt ist.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit Begrenzung des Studienzeitraums auf die Zeit zwischen 2009 und 2019 können dem Anhang L.4 entnommen werden. Sie waren insgesamt mit den Ergebnissen der Hauptanalyse vereinbar und zeigten einen leicht geringeren naiven Effektschätzer von 0,22 (95 % Konfidenzintervall: 0,19 bis 0,25). Für den naiven Effektschätzer ist jedoch zunächst erst noch eine Korrektur für Verzerrungen infolge von Selbstselektion erforderlich, um im Anschluss schließlich die unverzerrte Risikominderung quantifizieren zu können.

6.2.2.3 Emulated Target Trial

Zur Bestimmung der naiven Effektschätzer im Emulated Target Trial-Ansatz wurden die emulierten Trials gepoolt ausgewertet. In Abbildung 6-17 sind Aalen-Johansen-Plots dargestellt, die die berechneten kumulativen Mortalitätskurven der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen darstellen. Im Vergleich der Mortalitätskurven (s. Abbildung 6-17) ist ersichtlich, dass mit zunehmendem Alter sowohl bei den MSP-Teilnehmerinnen als auch bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ein Anstieg der kumulativen Mortalitäten pro 100.000 beobachtet

werden kann. Dieser Anstieg und die daraus höheren kumulativen Mortalitäten zeigen sich insbesondere in den Altersgruppen ab 60 Jahren.

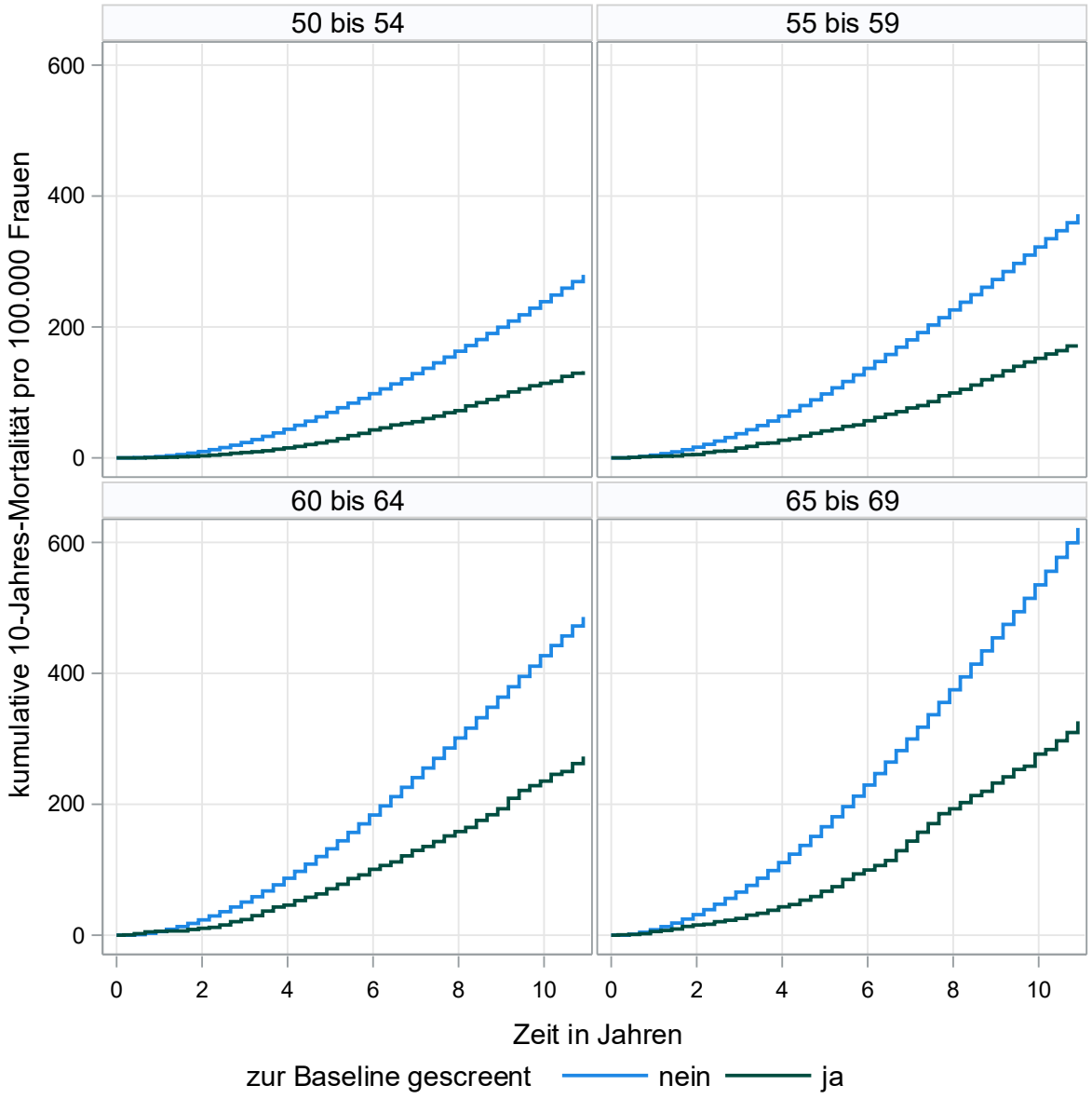


Abbildung 6-17: Berechnete kumulative Mortalitätskurven der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen.

In Tabelle 6-15 sind die daraus berechneten kumulativen Mortalitäten nach 10 Jahren pro 100.000 Frauen und das daraus berechnete relative Risiko dargestellt.

Mithilfe der mittleren weiblichen Bevölkerung von 2009 bis 2019 (s. Anhang K.2 und Anhang N) konnte ein naiver, aber altersstandardisierter Effektschätzer für Frauen von 50 bis 69 Jahren von 0,51 (95 % Konfidenzintervall: 0,48 bis 0,54) berechnet werden. Für den naiven Effektschätzer ist jedoch zunächst erst noch eine Korrektur für Verzerrungen

infolge von Selbstselektion erforderlich, um im Anschluss schließlich die unverzerrte Risikominderung quantifizieren zu können.

Tabelle 6-15: Relative Risiken nach 5-Jahres-Altersgruppen zur Baseline.

	Kumulative 10-Jahres-Mortalität/100.000		
5-Jahres-Altersgruppen *(Alter zu Baseline)*	**MSP-Teilnehmerinnen***	**MSP-Nicht-Teilnehmerinnen†**	**Relative Risiken‡ (95 % KI)**
50 bis 54	113,92	238,60	0,48 (0,43 bis 0,53)
55 bis 59	152,02	322,16	0,47 (0,42 bis 0,54)
60 bis 64	235,39	426,99	0,55 (0,49 bis 0,62)
65 bis 69	276,67	535,16	0,52 (0,46 bis 0,58)
50 bis 69	164,07	358,52	0,48 (0,43 bis 0,53)
50 bis 69 (astd)§			**0,51 (0,48 bis 0,54)**

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).
KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
* Zur Baseline gescreent.
† Zur Baseline nicht gescreent.
‡ Die Konfidenzintervalle wurden gemäß den Beschreibungen in Kapitel 6.1.2.5.5 und Kapitel 6.1.2.6.3 bestimmt.
§ Im Emulated Target Trial-Ansatz bedarf es einer Altersstandardisierung, so dass der naive Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen das angegebene relative Risiko nach Altersstandardisierung ist.

6.2.2.4 Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding)

Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurden aufgrund fehlender Informationen zu potenziellen Confoundern die beiden methodischen Ansätze der Instrumentvariablenschätzung über die Berechnung von Korrekturfaktoren sowie der klassischen und erweiterten Negative Control Outcome-Analyse durchgeführt (s. Kapitel 6.1.2.6.2). Die Bestimmung der hier berechneten Faktoren, über die im Folgenden berichtet wird, hatte zum Ziel, die naiven Effektschätzer der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und des Emulated Target Trial zu korrigieren, um möglichst unverzerrte Effektschätzer bestimmen zu können. Neben den Ergebnissen zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) werden im Anschluss jeweils auch die Ergebnisse der berechneten kausalen Effektmaße dargelegt.

6.2.2.4.1 Korrekturfaktorenansätze

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des methodischen Ansatzes der Instrumentvariablenschätzung dargestellt. Zu Beginn wird die Berechnung des Korrektur-

faktors im ursprünglichen Ansatz nach Duffy et al. (2002) dargestellt, im Zuge dessen auch die daraus resultierenden Effektschätzer in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und im Emulated Target Trial benannt werden. Anschließend folgt die Darstellung aller berechneten Korrekturfaktoren im Rahmen der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors. Die im Anschluss daraus berechneten kausalen Effektschätzern werden ebenfalls dargelegt.

6.2.2.4.1.1 Ursprünglicher Korrekturfaktorenansatz

In der Arbeit von Duffy et al. (2002) wird nicht direkt ein Korrekturfaktor abgeleitet; dieser kann jedoch mithilfe eines Selbstselektionsparameters (D_r) – dem relativen Risiko der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der zu untersuchenden Studiengruppe, an Brustkrebs zu versterben, im Vergleich zu dem der Frauen in der nicht eingeladenen Kontrollgruppe (s. Kapitel 6.1.2.6.1.1) – sowie einem Wert für die MSP-Teilnahmequote bestimmt werden. Für den Selbstselektionsparameter (D_r) wurden Daten aus klinischen Studien herangezogen. In der Originalarbeit von Duffy et al. (2002) ergab sich z.B. ein aus zwei klinischen Studien gepoolter Selbstselektionsparameter (D_r) von 1,36, welcher unverändert für die im Folgenden durchgeführte Berechnung des Korrekturfaktors verwendet wurde.

Zur Bestimmung eines Korrekturfaktors in diesem hier ursprünglichen Ansatz ist des Weiteren eine MSP-Teilnahmequote (f_S) erforderlich, welche nach Duffy et al. (2002) jeweils individuell aus der zu untersuchende Studienpopulation entnommen werden soll. Die Bestimmung der MSP-Teilnahmequote (f_S) ergab sich aus der folgenden Berechnung, für die die berechneten Personenjahre in der personenzeitbasierten Kohortenstudie genutzt wurden:

$$\boldsymbol{f_S} = \frac{\text{Personenzeit der MSP-NTN}}{\text{Gesamte Personenzeit}^*} = \frac{18.776.927}{29.947.304} = \boldsymbol{0,63} \qquad \text{(6-8)}$$

f_S = MSP-Teilnahmequote
MSP = Mammographie-Screening-Programm
MSP-NTN = MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
* Summe der Personenzeit der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse.

In den jährlichen Evaluationsberichten der KoopG wird die MSP-Teilnahmequote jeweils für das zugrundeliegende Berichtsjahr sowohl im Bundesdurchschnitt als auch für die jeweiligen Bundesländer berechnet. In der Vergangenheit wurde dabei die MSP-Teil-

nahmequote für NRW durchschnittlich mit ca. 50 % beziffert. Die hier berechnete MSP-Teilnahmequote ist demzufolge mit 63 % höher, was darauf zurückzuführen ist, dass die Berechnung hier im Längsschnitt über den gesamten Studienzeitraum (jemals) erfolgte. In einer Sensitivitätsanalyse wurden zwei Variationen der MSP-Teilnahmequote näher untersucht, um den Einfluss von höheren und niedrigeren MSP-Teilnahmequoten zu evaluieren (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.5, Kapitel 6.2.2.5 und Anhang N).

Unter Beibehaltung des Selbstselektionsparameters (D_r) von 1,36 und der für diese Studie individuell berechneten MSP-Teilnahmequote von 0,63 konnte somit der Korrekturfaktor gemäß den Darstellungen in Kapitel 6.1.2.6.1.2 wie folgt bestimmt werden:

$$Korrekturfaktor = \frac{f_s \times D_r}{1 - (1 - f_s) \times D_r} = \frac{0{,}63 \times 1{,}36}{1 - (1 - 0{,}63) \times 1{,}36} = \mathbf{1{,}72} \qquad (6\text{-}9)$$

D_r = Selbstselektionsparameter
f_S = MSP-Teilnahmequote

Der berechnete Korrekturfaktor im Rahmen des ursprünglichen Korrekturfaktorenansatzes nach Duffy et al. (2002) betrug somit 1,72.

Nach Korrektur der naiven Effektschätzer der personenzeitbasierten Kohortenanalyse ergab sich ein kausales Relatives Risiko von 0,50 (95 % Konfidenzintervall: 0,33 bis 0,75); im Emulated Target Trial resultierte aus der Korrektur ein kausales Relatives Risiko von 0,88 (95 % Konfidenzintervall: 0,58 bis 1,33). Die Unterschiede in den Effektschätzern sind erwartbar, da in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse Verzerrungen aufgrund einer fehlerhaften Zuschreibung von Zeit unter Risiko zu einer der beiden Vergleichsgruppen existieren (s. Kapitel 6.3 und Kapitel 8.4.2.1).

6.2.2.4.1.2 Vorhabenspezifische Weiterentwicklung des Korrekturfaktorenansatzes

Im Rahmen der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktorenansatzes wurden Korrekturfaktoren auf Basis der verschiedenen Ableitungen der Trendfaktoren anhand der Brustkrebsmortalitätsverläufe in NRW, in den europäischen Ländern Schweden und Österreich sowie anhand der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW (einschließlich der Kombination dieser Ansätze) bestimmt (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3). Die Berechnung der jeweiligen Korrekturfaktoren erfolgte in vier

Schritten. Die Ergebnisse werden im Folgenden zur besseren Vergleichbarkeit gemeinsam dargestellt.

In einem ersten Schritt wurden zur Bestimmung der Korrekturfaktoren zunächst die drei Größen abgeleitet, die in alle Ansätze zur Berechnung der vorhabenspezifischen Korrekturfaktoren einheitlich einfließen, nämlich die MSP-Teilnahmequote (f_S), die Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der Studiengruppe (P_{S0}) und die Brustkrebsmortalität der Frauen in der historischen Kontrollkohorte (P_C).

Wie im vorherigen Unterkapitel dargestellt wurde die MSP-Teilnahmequote (f_S) von 0,63 mithilfe der Personenjahre in der personenzeitbasierten Kohortenstudie ermittelt (Berechnung im vorherigen Kapitel 6.2.2.4.1.1). In den Primäranalysen wurde diese MSP-Teilnahmequote von 0,63 sowohl für die altersgruppenspezifischen als auch für die altersgruppenübergreifenden Berechnungen verwendet.

Die Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der Studienkohorte (P_{S0}) wurde für die jeweiligen 5-Jahres-Altersgruppen im Emulated Target Trial berechnet (s. Tabelle 6-15 und Kapitel 6.2.2.3).

Die Brustkrebsmortalität in der historischen Kontrollkohorte (P_C) wurde bereits von Hense et al. (2017) in den Machbarkeitsstudien bestimmt (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3). Die damaligen Ergebnisse sind in Tabelle 6-16 dargestellt und wurden für die aktuellen Analysen übernommen.

Tabelle 6-16: Ergebnisse zur Berechnung der kumulativen Mortalität (pro 100.000) der historischen Kontrollkohorte (Hense et al. (2017); modifizierte Darstellung).

Altersgruppe am 31.12.1999	Bevölkerung*	Prävalente invasive Brustkrebsfälle	Bevölkerung ohne Brustkrebsfälle	Verstorbene mit invasivem Brustkrebs (ohne DCO; *n*)	P_C/100.000 Frauen
50 bis 54	68.823	641	68.182	60	88,00
55 bis 59	75.514	837	74.677	81	108,47
60 bis 64	84.105	944	83.161	100	120,25
65 bis 69	67.502	713	66.789	81	121,28
Gesamt	**295.444**	**3.135**	**292.809**	**322**	**109,97**

DCO = "Death Certificate Only" (Sterbefälle, die dem Krebsregister nur durch die Todesbescheinigung bekannt sind, ohne dass eine Inzidenzmeldung vorausgegangen ist.)

P_C = Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der historischen Kontrollkohorte.

* Hierbei handelt es sich um die weibliche Bevölkerung im anspruchsberechtigten Alter.

In einem zweiten Schritt wurden die in Abhängigkeit der jeweiligen Ansätze variierenden Trendfaktoren bestimmt (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3.1 bis Kapitel 6.1.2.6.1.3.4). Die Ergebnisse der mittleren beobachteten Mortalitätsraten im Zeitraum 2000 bis 2004 sowie die mithilfe

der Poisson-Modelle berechneten prädizierten Mortalitätsraten, ebenfalls als Mittelwert für den Studienzeitraum von 2009 bis 2019, sind in Tabelle 6-17 dargestellt. Die daraus resultierenden Trendfaktoren können ebenfalls dieser Tabelle 6-17 entnommen werden. Insgesamt ist die Spannweite der Trendfaktoren auf Basis der Mortalitätsverläufe in NRW von Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der angrenzenden jüngeren Altersgruppe größer (0,66 bis 0,96) als die Spannweite der Trendfaktoren, die auf Basis der Mortalitätsverläufe in Österreich (0,64 bis 0,88) und insbesondere in Schweden (0,71 bis 0,85) abgeleitet wurden. In den Kombinationsmodellen zeigen sich analoge Spannweiten in den abgeleiteten Trendfaktoren.

In einem dritten Schritt konnten mithilfe der im ersten Schritt dargestellten kumulativen Mortalitäten der historischen Kontrollkohorte (s. Tabelle 6-16) und der in Schritt zwei abgeleiteten Trendfaktoren (s. Tabelle 6-17) schließlich die kumulativen Mortalitäten in der Kontrollgruppe (P_C*) durch die Multiplikation der zwei zuvor benannten Größen berechnet werden (s. Tabelle 6-18 und Tabelle 6-19).

Im vierten Schritt war demzufolge die Berechnung der Korrekturfaktoren unter der Berücksichtigung der zuvor ermittelten Größen (einheitliche MSP-Teilnahmequote und kumulative Brustkrebsmortalität der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der Studienkohorte; variierende kumulative Mortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) in Abhängigkeit des jeweils ermittelten Trendfaktoren) möglich. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 6-18 und Tabelle 6-19 dargestellt.

Tabelle 6-17: Ableitung der Trendfaktoren mithilfe der beobachteten und der prädizierten jeweiligen Mortalitätsraten.

(Bundes-)Länder	5-Jahres-Altersgruppe	Mittel der beobachteten *m**	Mittel der prädizierten *m*†	Trendfaktoren
NRW	50 bis 54	47,03	30,92	0,66
	55 bis 59	63,95	47,84	0,75
	60 bis 64	77,24	70,68	0,92
	65 bis 69	90,81	86,96	0,96
Schweden	50 bis 54	37,53	26,71	0,71
	55 bis 59	49,45	35,25	0,71
	60 bis 64	58,95	47,84	0,81
	65 bis 69	68,99	58,51	0,85
Österreich	50 bis 54	40,83	25,97	0,64
	55 bis 59	53,39	37,10	0,69
	60 bis 64	70,43	55,43	0,79
	65 bis 69	81,44	71,54	0,88
NRW (40-49)	50 bis 54	47,03	30,92	0,66
	55 bis 59	63,95	47,84	0,75
	60 bis 64	77,24	70,68	0,92
	65 bis 69	90,81	86,96	0,96
NRW & Schweden	50 bis 54	47,03	33,42	0,71
	55 bis 59	63,95	46,65	0,73
	60 bis 64	77,24	64,61	0,84
	65 bis 69	90,81	79,36	0,87
NRW & Österreich	50 bis 54	47,03	30,41	0,65
	55 bis 59	63,95	45,53	0,71
	60 bis 64	77,24	67,84	0,88
	65 bis 69	90,81	84,72	0,93
NRW, Schweden & Österreich	50 bis 54	47,03	32,55	0,69
	55 bis 59	63,95	45,69	0,71
	60 bis 64	77,24	64,34	0,83
	65 bis 69	90,81	79,62	0,88
NRW, Schweden, Österreich & NRW(40-49)	50 bis 54	47,03	32,55	0,69
	55 bis 59	63,95	45,69	0,71
	60 bis 64	77,24	64,34	0,83
	65 bis 69	90,81	79,62	0,88

m = Mortalitätsraten

NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

* In den Ansätzen, in denen der Trendfaktor anhand der Mortalitätsentwicklungen in einem anderen europäischen Land abgeleitet wurde, ist das Mittel aus den beobachteten Mortalitätsraten im Zeitraum von 2000 bis 2004 in Schweden bzw. Österreich berechnet worden. In allen anderen Ansätzen basiert das Mittel aus den beobachteten Mortalitätsraten in NRW für diesen Zeitraum.

† Analog zum Vorgehen des Mittels der beobachteten Mortalitätsraten wurden auch die mithilfe des Poisson-Modells prädizierten Mortalitätsraten bestimmt und verwendet. Das bedeutet, dass auch hier in der Regel die Mortalitätsraten für NRW prädiziert und daraus das jeweilige Mittel bestimmt wurde. Lediglich für die Ansätze eines anderen europäischen Landes wurden die Mortalitätsraten für Schweden bzw. Österreich prädiziert und daraus die entsprechenden Mittelwerte berechnet.

Tabelle 6-18: Übersicht der berechneten Korrekturfaktoren auf Basis der verschiedenen Ableitungen der Trendfaktoren anhand der Brustkrebsmortalitätsverläufe in NRW, Schweden und Österreich sowie der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW.

			Studienkohorte (P_{S0})	Kontrollgruppe			
(Bundes-) Länder	Altersgruppe	Teilnahme-quote (f_S)	Kumulative *m* der MSP-NTN	Kumulative *m* in historischer Kontrollkohorte (P_C)	Trend-faktor	Kumulative *m* in der Kontrollgruppe (P_C*) $P_C \times Trendfaktor = P_C$*	Korrektur-faktor
NRW	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,66	57,86	1,36
	55 bis 59		97,66	108,47	0,75	81,15	1,37
	60 bis 64		131,92	120,25	0,92	110,04	1,36
	65 bis 69		165,66	121,28	0,96	116,13	1,90
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	87,90	**1,49**
Schweden	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,71	62,63	1,19
	55 bis 59		97,66	108,47	0,71	77,33	1,49
	60 bis 64		131,92	120,25	0,81	97,58	1,70
	65 bis 69		165,66	121,28	0,85	102,85	2,51
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	82,76	**1,67**
Österreich	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,64	55,97	1,45
	55 bis 59		97,66	108,47	0,69	75,39	1,57
	60 bis 64		131,92	120,25	0,79	94,64	1,81
	65 bis 69		165,66	121,28	0,88	106,53	2,31
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	80,31	**1,78**
NRW(40-49)	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,66	57,86	1,36
	55 bis 59		97,66	108,47	0,75	81,15	1,37
	60 bis 64		131,92	120,25	0,92	110,04	1,36
	65 bis 69		165,66	121,28	0,96	116,13	1,90
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	87,90	**1,49**

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).

f_S = Einheitliche MSP-Teilnahmequote (berechnet in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse).

m = Brustkrebsmortalität

MSP = Mammographie-Screening-Programm | MSP-NTN = MSP-Nicht-Teilnehmerinnen | NRW = Nordrhein-Westfalen

NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

P_C = Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der historischen Kontrollkohorte.

P_C* = Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der Kontrollgruppe, als Produkt der Mortalität der historischen Kontrollkohorte und des jeweiligen Trendfaktors.

P_{S0} = Kumulative Brustkrebsmortalität) pro 100.000 Frauen) der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der Studienkohorte (berechnet im Emulated Target Trial).

Tabelle 6-19: Übersicht der berechneten Korrekturfaktoren auf Basis der kombinierten Ableitungen der Trendfaktoren anhand der Brustkrebsmortalitätsverläufe in NRW, Schweden und Österreich sowie der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW.

			Studienkohorte (P_{S0})	Kontrollgruppe			
(Bundes-) Länder	**Altersgruppe**	**Teilnahme-quote (f_S)**	**Kumulative *m* der MSP-NTN**	**Kumulative *m* in historischer Kontrollkohorte (P_C)**	**Trend-faktor**	**Kumulative *m* in der Kontrollgruppe (P_C*) P_C × Trendfaktor = P_C***	**Korrektur-faktor**
NRW & Schweden	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,71	62,53	1,19
	55 bis 59		97,66	108,47	0,73	79,12	1,43
	60 bis 64		131,92	120,25	0,84	100,59	1,61
	65 bis 69		165,66	121,28	0,87	105,99	2,34
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	84,53	**1,61**
NRW & Österreich	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,65	56,89	1,40
	55 bis 59		97,66	108,47	0,71	77,23	1,50
	60 bis 64		131,92	120,25	0,88	105,63	1,46
	65 bis 69		165,66	121,28	0,93	113,14	2,01
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	84,94	**1,59**
NRW, Schweden & Österreich	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,69	60,90	1,24
	55 bis 59		97,66	108,47	0,71	77,50	1,49
	60 bis 64		131,92	120,25	0,83	100,17	1,62
	65 bis 69		165,66	121,28	0,88	106,33	2,32
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	83,58	**1,64**
NRW, Schweden, Österreich & NRW(40-49)	50 bis 54	0,63	69,47	88,00	0,69	60,90	1,24
	55 bis 59		97,66	108,47	0,71	77,50	1,49
	60 bis 64		131,91	120,25	0,83	100,17	1,62
	65 bis 69		165,66	121,28	0,88	106,33	2,32
	50 bis 69 (astd)		110,88	-	-	83,58	**1,64**

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).

f_S = Einheitliche MSP-Teilnahmequote (berechnet in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse).

m = Brustkrebsmortalität

MSP = Mammographie-Screening-Programm | MSP-NTN = MSP-Nicht-Teilnehmerinnen | NRW = Nordrhein-Westfalen

NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

P_C = Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der historischen Kontrollkohorte.

P_C* = Kumulative Brustkrebsmortalität (pro 100.000 Frauen) in der Kontrollgruppe, als Produkt der Mortalität der historischen Kontrollkohorte und des jeweiligen Trendfaktors.

P_{S0} = Kumulative Brustkrebsmortalität) pro 100.000 Frauen) der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in der Studienkohorte (berechnet im Emulated Target Trial).

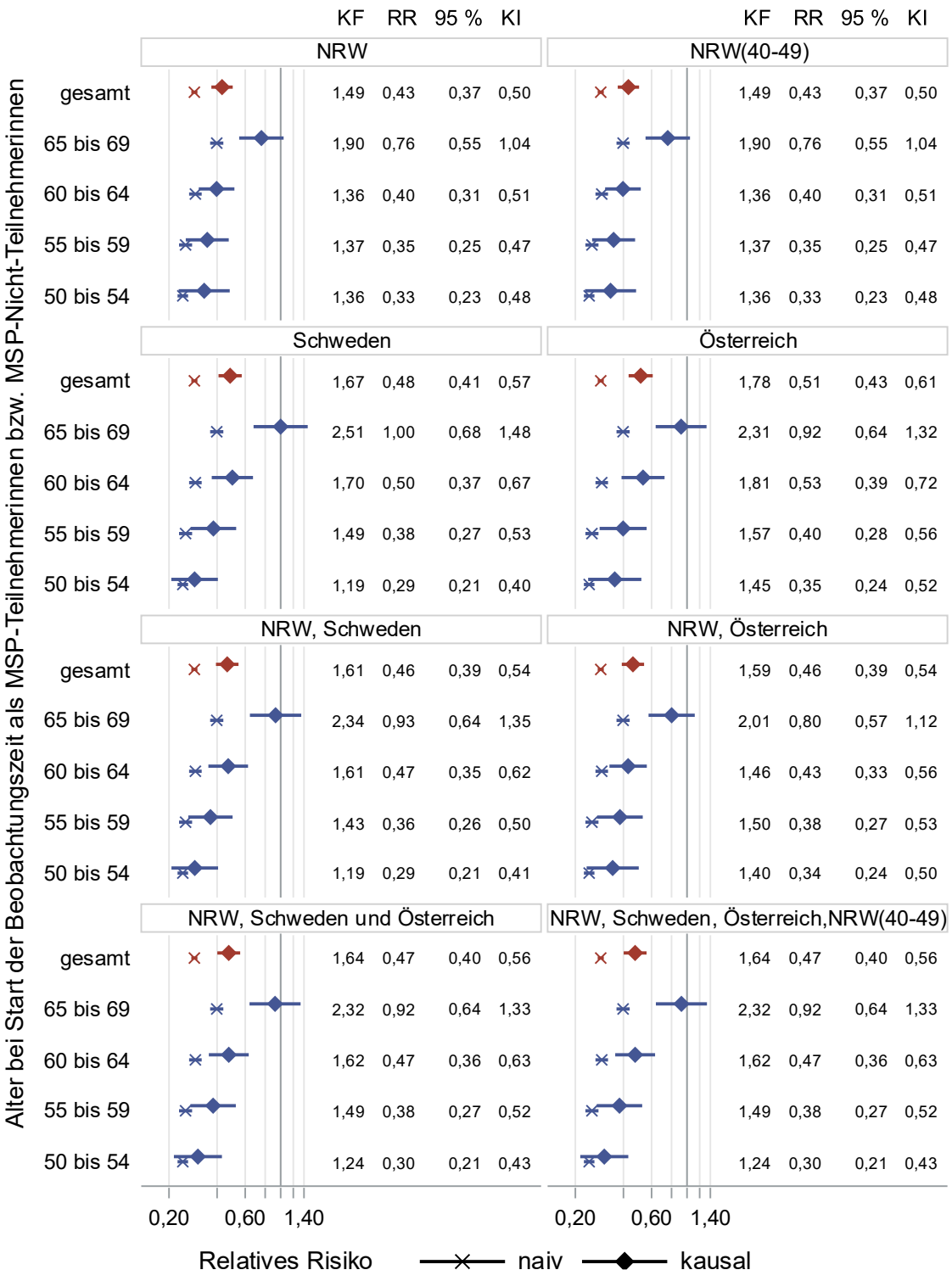
Aufgrund der identischen Trendfaktoren auf Basis der Mortalitätsverläufe von Frauen in NRW im anspruchsberechtigten Alter allein sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen – sowohl stratifiziert für die 5-Jahres-Altersgruppen als auch altersstandardisiert für die gesamte Gruppe der 50- bis 69-jährigen Frauen – wurden in beiden Modellen dieselben Korrekturfaktoren bestimmt (s. Tabelle 6-17 bis Tabelle 6-19). In den 5-Jahres-Altersgruppen von 50 bis 54 Jahren, 55 bis 69 Jahren und 60 bis 64 Jahren ergaben sich Korrekturfaktoren von 1,36, 1,37 bzw. 1,36, während der Korrekturfaktor für die vierte Altersgruppe (65 bis 69 Jahre) mit 1,90 deutlich größer ausfällt (s. Kapitel 8). Der altersstandardisierte Korrekturfaktor beträgt jeweils 1,49. Im Vergleich zu NRW sind die berechneten altersstandardisierten Korrekturfaktoren mit Werten von 1,67 bzw. 1,78 auf Datenbasis von Schweden bzw. Österreich etwas größer. Auch hier zeigte sich, dass der altersgruppenspezifische Korrekturfaktor für die Frauen im Alter von 65 bis 69 Jahren am größten ist, wobei mit zunehmendem Alter die Größe des Korrekturfaktors anstieg (s. Tabelle 6-18).

Um die Robustheit der zur Ableitung der Trendfaktoren verwendeten Modelle durch eine umfassendere Datenbasis zu verbessern, wurden die einzelnen Ansätze (s. Tabelle 6-18) miteinander kombiniert. Die zugehörigen Ergebnisse sind in Tabelle 6-19 dargestellt und zeigen insgesamt vergleichbare Werte.

In der Kombination der drei Datengrundlagen wurde mit dem daraus resultierenden Trendfaktor ein Korrekturfaktor von 1,64 bestimmt, der auch dann unverändert blieb, wenn zusätzlich noch die Daten der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW berücksichtigt wurden. Damit liegen die Korrekturfaktoren der kombinierten Ansätze (s. Tabelle 6-19) innerhalb der Spannweite der Korrekturfaktoren, die auf Basis der einzelnen Datengrundlagen berechnet wurden (1,49 bis 1,78; s. Tabelle 6-18).

Nach Berechnung der naiven Effektschätzer in den jeweiligen Studiendesigns (s. Kapitel 6.2.2.2 und Kapitel 6.2.2.3) und der hier zuvor dargestellten Umsetzung der Instrumentvariablenanalyse zur Bestimmung der Korrekturfaktoren auf Basis der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung (s. Tabelle 6-18 und Tabelle 6-19) konnten abschließend die kausalen Effektschätzer sowohl für die 5-Jahres-Altersgruppen als auch für die gesamte Altersgruppe berechnet werden.

In Abbildung 6-18 sind die Ergebnisse für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse in Form von Forest Plots dargestellt. Dabei zeigen sich zunächst zwei übergreifende, d.h. in



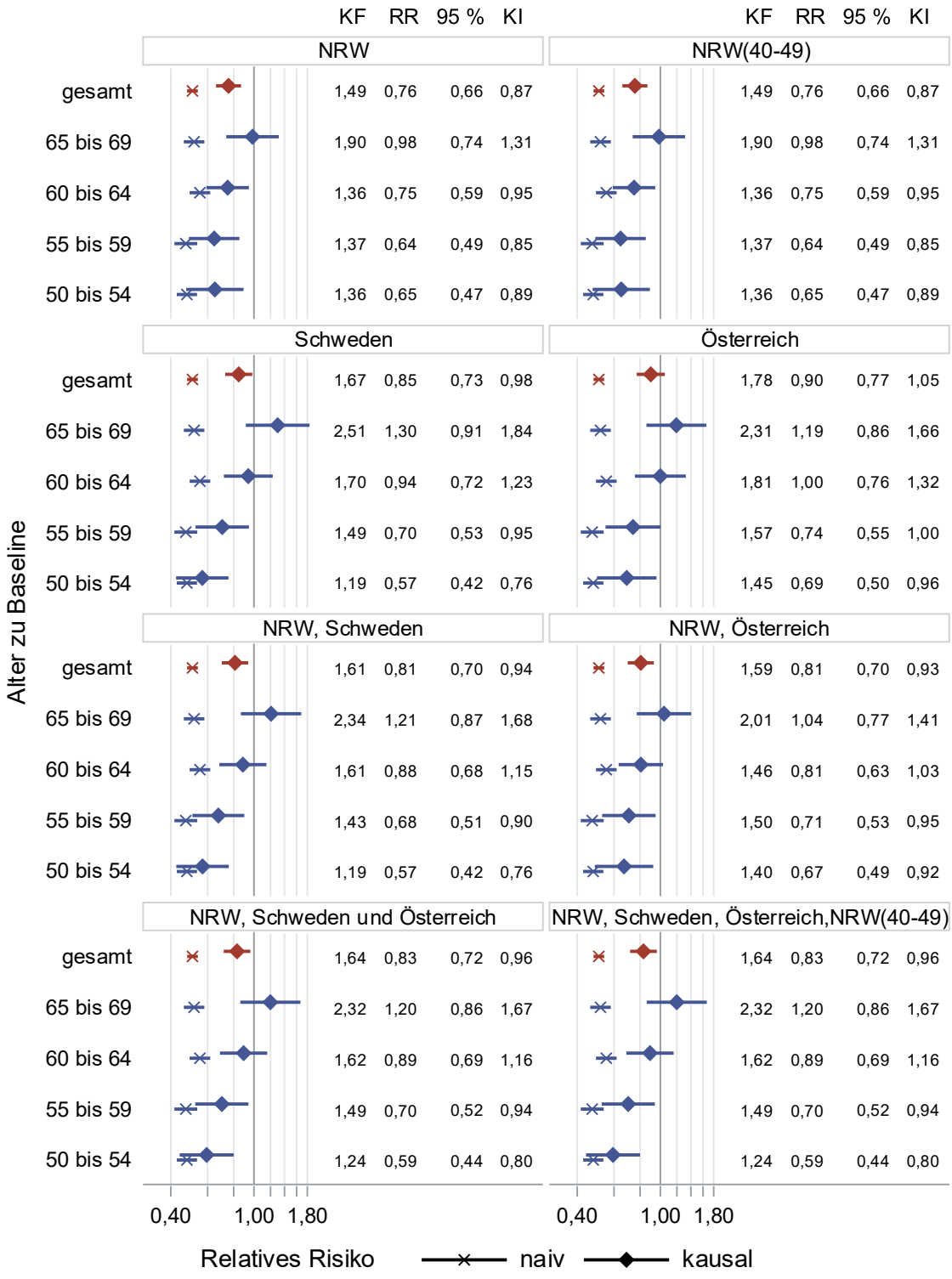
KF = Korrekturfaktor
KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
NRW = Nordrhein-Westfalen
NRW (40-49) = Neben der Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.
RR = Kausales Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio)
Hinweis: Aufgrund von Rundungen in den einzelnen Berechnungsschritten können sich minimale Abweichungen ergeben.

Abbildung 6-18: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der Ansätze der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse.

allen Modellen sichtbare, Erkenntnisse. Zum einen sind die Konfidenzintervalle der naiven Effektschätzer enger als die der kausalen relativen Risiken, was verdeutlicht, dass die im Rahmen der Korrektur zusätzlich entstehende Unsicherheit adäquat abgebildet wird. Zum anderen ist anhand der stratifizierten Ergebnisse für die 5-Jahres-Altersgruppen bei Studieneinschluss eine Altersabhängigkeit ersichtlich, die zur Folge hat, dass die Effektschätzer mit zunehmendem Alter gegen 1 gehen und somit der Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität kleiner wird.

Auf Basis des für die gesamte Altersgruppe berechneten naiven Effektschätzers von 0,29 (95 % Konfidenzintervall: 0,28 bis 0,30) und den in Abhängigkeit der Trendfaktoren berechneten Korrekturfaktoren konnten für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse schließlich kausale relative Risiken zwischen 0,43 (95 % Konfidenzintervall: 0,37 bis 0,50) für die Korrektur auf Basis von Daten aus NRW, 0,48 (95 % Konfidenzintervall: 0,41 bis 0,57) für die Korrektur auf Basis von Daten aus Schweden sowie 0,51 (95 % Konfidenzintervall: 0,43 bis 0,61) für die Korrektur auf Basis von Daten aus Österreich bestimmt werden. Die in den kombinierten Modellen berechneten kausalen Effektschätzer liegen ebenfalls in dieser Spannweite der relativen Risiken. Damit legen die in dieser personenzeitbasierten Kohortenanalyse berechneten Effektschätzer somit insgesamt eine Mortalitätsreduktion zwischen 49 % und 57 % nahe.

Für den Emulated Target Trial sind die Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer ebenfalls visualisiert worden (s. Abbildung 6-19). Analog zu den Ergebnissen der personenzeitbasierten Kohortenanalyse sind auch hier in den Forest Plots die weiteren Konfidenzintervalle bei den kausalen im Vergleich zu den naiven Effektschätzern sichtbar. In den nach 5-Jahres-Altersgruppen bei Baseline stratifizierten Ergebnissen zeigt sich die im anderen Studiendesign ebenfalls beschriebene Altersabhängigkeit in den kausalen Schätzern. Anders als in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse war diese Altersabhängigkeit in den naiven Effektschätzern des Emulated Target Trials weniger zu sehen. Für die gesamte Altersgruppe wurde ein altersstandardisierter naiver Effektschätzer von 0,51 (95 % Konfidenzintervall: 0,48 bis 54) berechnet. Nach Korrektur der Verzerrungen mit den ermittelten Korrekturfaktoren variierten die kausalen relativen Risiken zwischen 0,76 (95 % Konfidenzintervall: 0,66 bis 0,87) unter Berücksichtigung des Trendfaktors auf Basis von Mortalitätsverläufen in NRW und einem kausalen relativen



KF = Korrekturfaktor
KI = Konfidenzintervall
NRW = Nordrhein-Westfalen
NRW (40-49) = Neben der Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.
RR = Relatives Risiko nach 10 Jahren (Cumulative Incidence Ratio)
Hinweis: Aufgrund von Rundungen in den einzelnen Berechnungsschritten können sich minimale Abweichungen ergeben.

Abbildung 6-19: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der Ansätze der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors im Emulated Target Trial-Ansatz.

Risiko von 0,90 (95 % Konfidenzintervall: 0,77 bis 1,05), das sich mithilfe der Trendfaktoren auf Basis von Mortalitätsverläufen in Österreich ermitteln ließ. Unter Berücksichtigung der Trendableitung auf Basis der Mortalitätsentwicklung in Schweden wurde ein Relatives Risiko von 0,85 (95 % Konfidenzintervall: 0,73 bis 0,98) berechnet, das somit zwischen den zuvor genannten Schätzern lag. Dies gilt ebenfalls für die kombinierten Modelle, so dass der Emulated Target Trial insgesamt nach Korrektur der Verzerrungen infolge von Selbstselektion eine Mortalitätsreduktion zwischen 10 % und 24 % nahelegt.

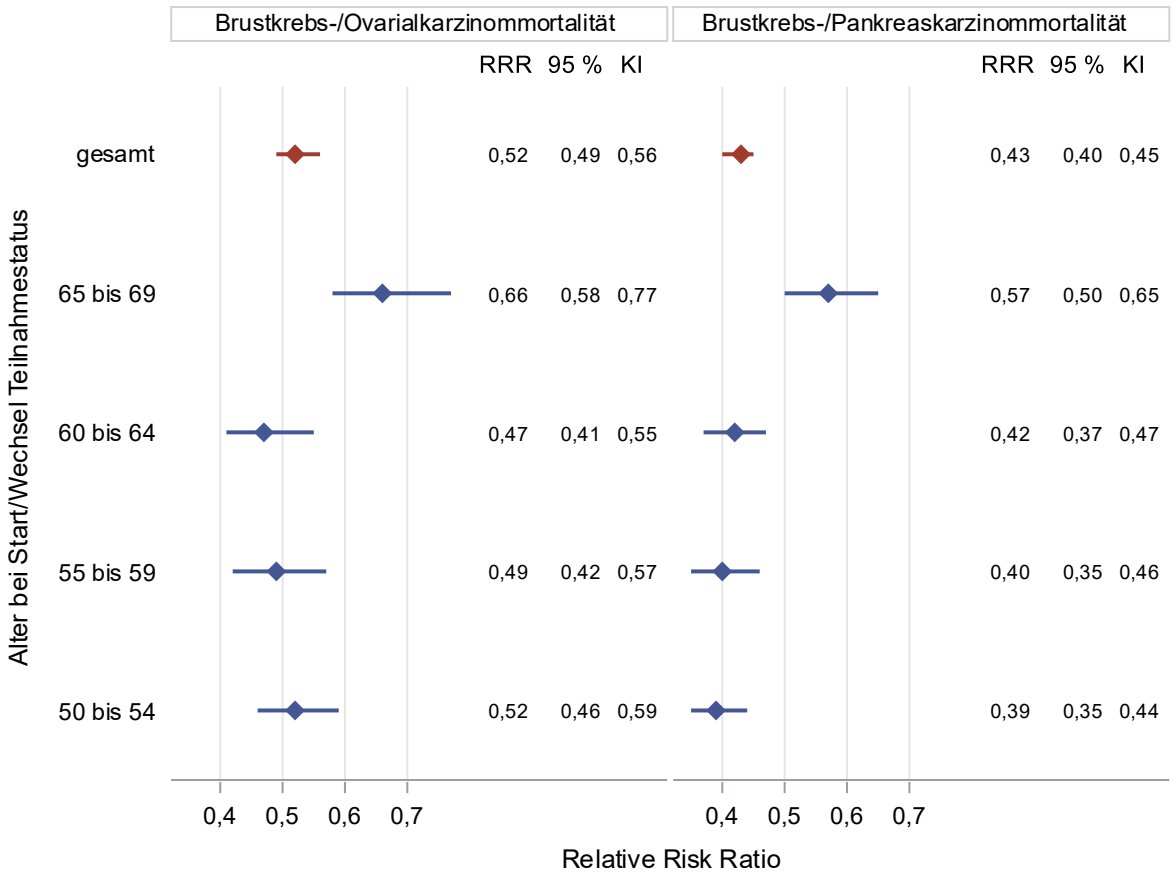
Insgesamt zeigten sich wie erwartet zwischen den parallelen Analysen der Emulated Target Trial und der personenzeitbasierten Kohortenstudie große Unterschiede in den Effektmaßen, die in Kapitel 8 näher diskutiert werden.

6.2.2.4.2 Negative Control Outcome-Ansätze

Der zweite methodische Ansatz zur Korrektur von Verzerrungen infolge von Selbstselektion umfasste die klassischen sowie die erweiterten Negative Control Outcome-Analysen. Im Folgenden werden die jeweiligen Ergebnisse vorgestellt, im Zuge derer auch die daraus abgeleiteten kausalen Effektschätzer in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse und im Emulated Target Trial berichtet werden.

6.2.2.4.2.1 Klassische Negative Control Outcome-Analysen

Im Rahmen der personenzeitbasierten Kohortenanalyse konnten entsprechend der beschriebenen Methodik (s. Kapitel 6.1.2.6.2.1) analog zur Ableitung des naiven Effektschätzer der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität (Relatives Risiko: 0,29, 95 % Konfidenzintervall: 0,28 bis 0,30; s. Kapitel 6.2.2.2) auch naive Effektschätzer der MSP-Teilnahme auf die Endpunkte „Tod durch Pankreaskarzinom“ (Relatives Risiko: 0,67, 95 % Konfidenzintervall: 0,63 bis 0,70) und „Tod durch Ovarialkarzinom“ (Relatives Risiko: 0,54, 95 % Konfidenzintervall: 0,51 bis 0,57) abgeleitet werden. Hieraus resultierten korrigierte Effektschätzer (berechnet über eine RRR) von 0,52 (95 % Konfidenzintervall: 0,49 bis 0,56, korrigiert für Ovarialkarzinommortalität) bzw. 0,43 (95 % Konfidenzintervall:0,40 bis 0,45, korrigiert für Pankreaskarzinommortalität). Daraus resultiert eine Reduktion des Mortalitätsrisikos zwischen 48 % und 57 % (s. Abbildung 6-20).

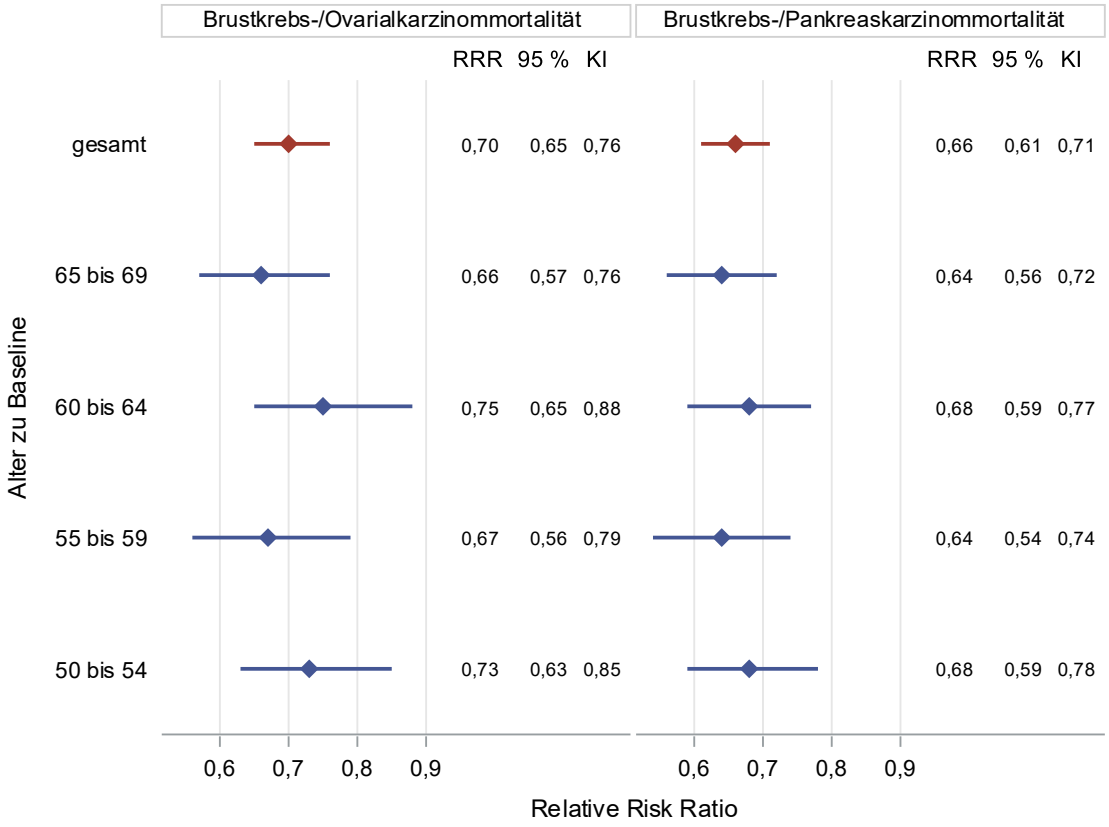


KI = Konfidenzintervall
RRR = Ratio des relativen Risikos (Relative Risk Ratio)

Abbildung 6-20: Ergebnisse der kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der klassischen Negative Control Outcome-Ansatzes in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse.

Im Emulated Target Trial konnten entsprechend der beschriebenen Methodik (s. Kapitel 6.1.2.6.2.1) analog zur Ableitung des altersstandardisierten naiven Effekt-schätzers der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität (Relatives Risiko: 0,51, 95 % Konfidenzintervall: 0,48 bis 0,54; s. Kapitel 6.2.2.3) auch die altersstandardisierten naiven Effektschätzer der MSP-Teilnahme auf die Endpunkte „Tod durch Pankreaskarzinom“ (Relatives Risiko: 0,78, 95 % Konfidenzintervall: 0,74 bis 0,82) und „Tod durch Ovarialkarzinom" (Relatives Risiko: 0,73, 95 % Konfidenzintervall: 0,69 bis 0,78) abgeleitet werden (s. Anhang M). Die Korrektur der naiven Schätzer im Emulated Target Trial-Ansatz für die Ergebnisse der Negative Control Outcome-Analyse fand direkt innerhalb der Bootstrap-Läufe des Emulated Target Trial statt. Aufgrund des näher an 1 liegenden naiven Effektschätzers sind auch die korrigierten Effektschätzer (wiederum als RRRs berechnet) mit 0,70 (95 % Konfidenzintervall: 0,65 bis 0,76, korrigiert für Ovarialkarzinommortalität) und 0,66 (95 % Konfidenzintervall: 0,61 bis 0,71, korrigiert für Pankreas-

karzinommortalität) kleiner als in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse, wobei die relativen Trends ähnlich sind. Betrachtet man die altersstratifizierten Ergebnisse, so sieht man hier, anders als beim Korrekturfaktorverfahren, keine Heterogenität in den altersspezifischen Effekten (s. Kapitel 8). Insgesamt legen die Ergebnisse hier eine Risikoreduktion zwischen 30 % und 34 % nahe (s. Abbildung 6-21).



KI = Konfidenzintervall
RRR = Ratio des relativen Risikos (Relative Risk Ratio)

Abbildung 6-21: Ergebnisse der kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis des klassischen Negative Control Outcome-Ansatzes im Emulated Target Trial.

6.2.2.4.2.2 Erweiterter Negative Control Outcome-Ansatz

Im erweiterten Negative Control Outcome-Ansatz wurden Faktoren zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) für die personenzeitbasierte Kohortenstudie und den Emulated Target Trial getrennt voneinander abgeleitet. Dabei erfolgte zwar ein einheitliches Vorgehen, allerdings wurde in den hier durchgeführten Überlebenszeitanalysen der jeweilige Studienzeitraum des jeweiligen Studiendesigns berücksichtigt (s. Kapitel 6.1.2.6.2.2).

Für die Ableitung der korrigierten Effektschätzer in der personenzeitbasierten Kohorten-

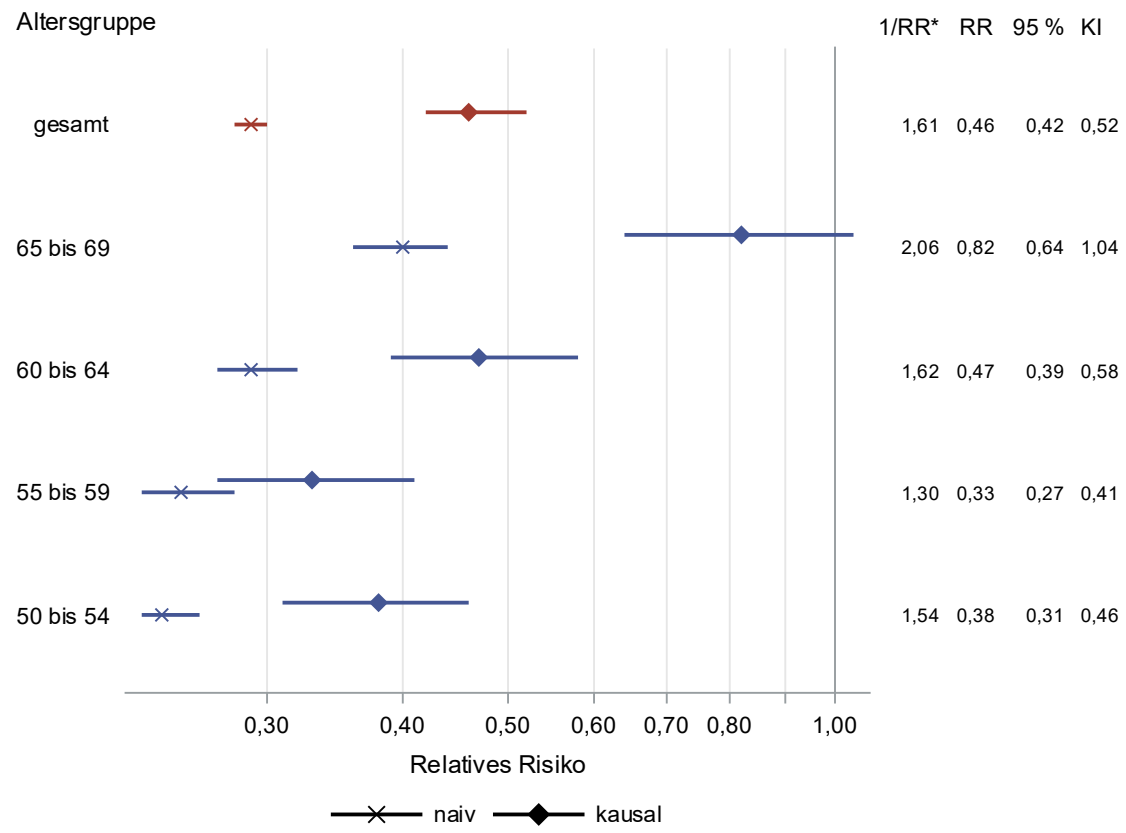
analyse konnten deshalb in der Überlebenszeitanalyse 72.628 Frauen mit inzidentem invasivem Brustkrebs im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019 eingeschlossen werden. Von den MSP-Teilnehmerinnen erhielten 33.251 Frauen die Diagnose im Screening, 11.290 Frauen im Intervall und die übrigen 28.078 Frauen mit Brustkrebs waren als dauerhafte MSP-Nicht-Teilnehmerinnen definiert. Die Ergebnisse der einzelnen Überlebenszeitanalysen sind in Tabelle 6-20 dargestellt, in der auch die jeweiligen Faktoren zur Korrektur („1/RR*“) aufgelistet sind.

Tabelle 6-20: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse mit dem abgeleiteten Faktor zur Korrektur für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse.

Altersgruppe	*RR**	95 % KI	1/RR*
50 bis 54	0,65	0,54 bis 0,78	1,54
55 bis 59	0,77	0,64 bis 0,93	1,30
60 bis 64	0,62	0,52 bis 0,73	1,62
65 bis 69	0,49	0,39 bis 0,61	2,06
50 bis 69	0,62	0,57 bis 0,68	1,61

KI = Konfidenzintervall
RR* = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) aus der Überlebenszeitanalyse.

In den 5-Jahres-Altersgruppen variierten die abgeleiteten Faktoren zur Korrektur zwischen 1,30 und 2,06. Für die gesamte Altersgruppe wurde ein Faktor in Höhe von 1,61 berechnet. Mit dem naiven Effektschätzer (Relatives Risiko: 0,29, 95 % Konfidenzintervall: 0,28 bis 0,30) ergab sich somit für die gesamte Altersgruppe in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse ein kausaler Effektschätzer von 0,46 (95 % Konfidenzintervall: 0,42 bis 0,52; s. Abbildung 6-22), der eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 54 % nahelegt.



RR = Kausales Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio)
RR* = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) aus der Überlebenszeitanalyse.
Hinweis: Aufgrund von Rundungen in einzelnen Berechnungsschritten können sich minimale Abweichungen ergeben.

Abbildung 6-22: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse nach Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis des erweiterten Negative Control Outcome-Ansatzes.

Für die Ableitung der korrigierten Effektschätzer im Emulated Target Trial wurden alle Frauen in der Überlebenszeitanalyse eingeschlossen, bei denen zwischen 2009 und 2016 inzidenter invasiver Brustkrebs diagnostiziert wurde. Die Nachbeobachtung erfolgte hier ebenfalls bis zum 31.12.2019. Insgesamt konnte die Analyse somit auf einer Datengrundlage von 64.821 an Brustkrebs erkrankten Frauen durchgeführt werden, von denen 28.254 MSP-Teilnehmerinnen die Diagnose im Screening, 10.682 MSP-Teilnehmerinnen die Diagnose im Intervall und 25.885 MSP-Nicht-Teilnehmerinnen erhielten.

Die in der Überlebenszeitanalysen ermittelten Faktoren zur anschließenden Korrektur (s. „1/RR*“) des naiven Effektschätzers variierten zwischen 1,35 und 2,09 in den nach Studieneinschluss stratifizierten 5-Jahres-Altersgruppen (s. Tabelle 6-21) und ähnelten somit den Ergebnissen der personenzeitbasierten Kohortenanalyse. Dies erscheint plausibel, da die hier berücksichtigte Studienpopulation auch in der Überlebenszeitanalyse der personenzeitbasierten Kohortenanalyse vollständig eingeschlossen war, in

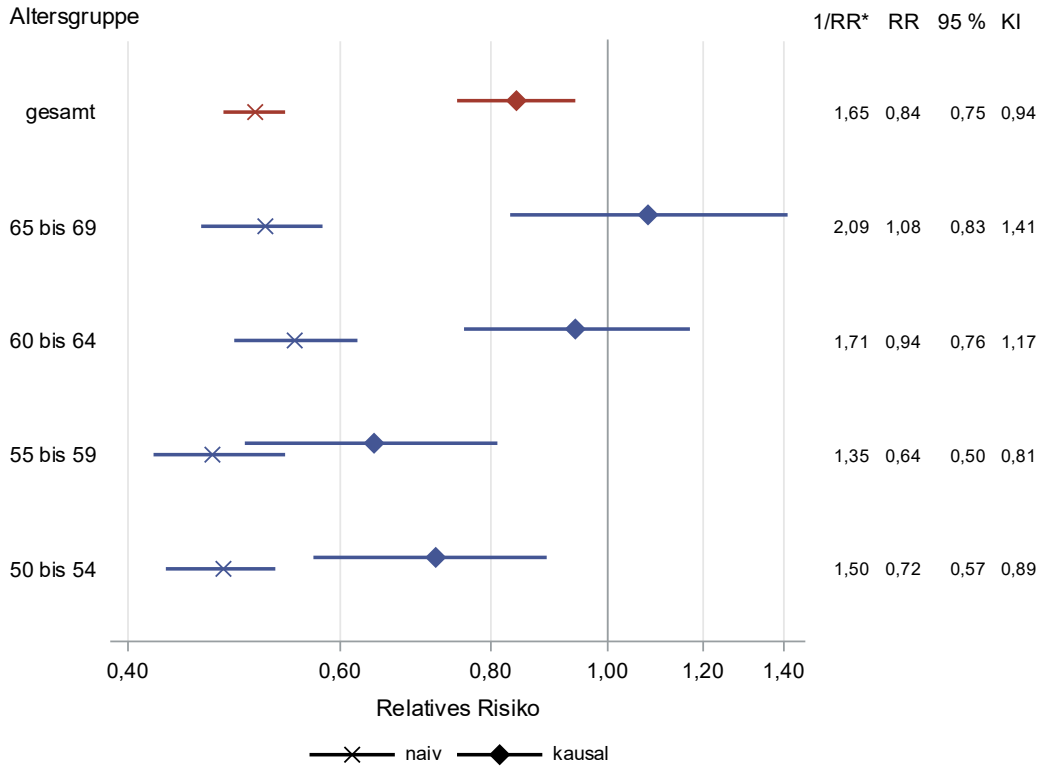
der darüber hinaus nur noch die Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose in den zwei früheren Studienjahren (2007 und 2008) inbegriffen waren.

Für die gesamte Altersgruppe ergab sich ein Faktor zur Korrektur von 1,65 (s. Tabelle 6-21), der multipliziert mit dem altersstandardisierten naiven Effektschätzers (0,51, 95 % Konfidenzintervall: 0,48 bis 0,54) ein kausales Relatives Risiko von 0,84 (95 % Konfidenzintervall: 0,75 bis 0,94) ergab (s. Abbildung 6-23). Dies entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 16 %.

Tabelle 6-21: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse mit dem abgeleiteten Faktor zur Korrektur für den Emulated Target Trial-Ansatz.

Altersgruppe	*RR**	95 % KI	1/RR*
50 bis 54	0,67	0,55 bis 0,81	1,50
55 bis 59	0,74	0,61 bis 0,90	1,35
60 bis 64	0,58	0,49 bis 0,70	1,71
65 bis 69	0,48	0,38 bis 0,61	2,09
50 bis 69	0,61	0,55 bis 0,67	1,65

KI = Konfidenzintervall
RR* = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) aus der Überlebenszeitanalyse.



RR = Kausales Relatives Risiko (Cumulative Incidence Ratio)
RR* = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) aus der Überlebenszeitanalyse.
Hinweis: Aufgrund von Rundungen in den einzelnen Berechnungsschritten können sich minimale Abweichungen ergeben.

Abbildung 6-23: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer im Emulated Target Trial nach Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis des erweiterten Negative Control Outcome-Ansatzes.

6.2.2.5 Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktorenansatzes wurden verschiedene Herangehensweisen zur Ableitung von Trendfaktoren umgesetzt, die mit verschiedenen Annahmen und Limitationen einhergehen. Im Anschluss wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss von Veränderungen einzelner Parameter auf den Korrekturfaktor und somit auch auf den kausalen Effektschätzer zu evaluieren. Die daraus resultierenden Erkenntnisse werden im Folgenden als Basis für eine systematische Bias-Analyse zur Abschätzung der Folgen systematischer Fehler auf die Studienergebnisse zusammengefasst. Zur Veranschaulichung der jeweiligen Einflüsse werden die Ergebnisse des Ansatzes zur Trendableitung auf Basis von Brustkrebsmortalitätsentwicklungen in NRW dargestellt, der als am validesten erachtet wird. Für die Angabe eines kausalen Schätzers wurde der naive Effektschätzer aus der Emulated Target Trial verwendet. Anhang N enthält alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die jeweils acht verschiedenen Ansätze im Rahmen der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors und unter Berücksichtigung der naiven Effektschätzer beider Studiendesigns.

In den Primäranalysen wurde eine MSP-Teilnahmequote von 63 % für alle Altersgruppen zugrunde gelegt, die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse mit zwei verschiedenen Ansätzen variiert wurde. Die Ergebnisse der ersten Analyse zeigten, dass eine geringere MSP-Teilnahmequote, d.h. eine MSP-Teilnahmequote unter 63 %, zu einem erhöhten Korrekturfaktor und somit zu einem geringeren kausalen Effekt führte. Demgegenüber führte eine höhere MSP-Teilnahmequote zu einem kleineren Korrekturfaktor und somit zu einem größeren Effekt. Am Beispiel Ansatzes zur Ableitung eines Trendfaktors auf Basis von Brustkrebsmortalitätsentwicklungen in NRW wird deutlich, dass die Spannweite der Korrekturfaktoren zwischen 1,32 und 1,71 liegt und somit auch die kausalen Punktschätzer zwischen 0,67 und 0,87 in Abhängigkeit der veränderten MSP-Teilnahmequote von 50 bis 85 % variierten (s. Anhang N.1: Tabelle N-2).

In der zweiten Analyse dieser Sensitivitätsanalyse wurden die altersspezifischen MSP-Teilnahmequoten mithilfe der Personenzeiten stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus und 5-Jahres-Altersgruppen untersucht. Für die aufsteigenden 5-Jahres-Altersgruppen konnten MSP-Teilnahmequoten von 55 %, 66 %, 67 % und 65 % berechnet werden. Im Vergleich zur Primäranalyse ist demzufolge die MSP-Teilnahmequote der 50- bis 54-jäh-

rigen Frauen niedriger und in den übrigen drei 5-Jahres-Altersgruppen höher, wobei sich auch die zuvor dargestellten Einflüsse in die Richtungen des Korrekturfaktors sowie der kausalen Effekte bestätigten. Hier variierten die Korrekturfaktoren zwischen 1,33 und 1,86 und folglich die kausalen relativen Risiken zwischen 0,68 und 0,94. Der altersstandardisierte Korrekturfaktor für die gesamte Studienkohorte war mit 1,48 und dem daraus resultierenden kausalen Effektschätzer von 0,75 nahezu identisch (s. Anhang N.1: Tabelle N-3).

Nach der Sensitivitätsanalyse zur Variation der MSP-Teilnahmequoten mithilfe zweier verschiedener Ansätze erfolgte eine Sensitivitätsanalyse zur Variation der Datenjahre im Poisson-Modell. Im Rahmen dessen wurden nicht mehr nur Daten ab dem Jahr 1998, sondern mit 1997 ein früheres Jahr bzw. mit 1999 und 2000 erst spätere Jahre berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Analysen zeigten, dass die Einbeziehung eines zusätzlichen früheren Jahres zu einer leichten Steigerung der kumulativen Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) führt. Dies hat eine Verringerung des Korrekturfaktors und somit eine Verstärkung des kausalen Effekts zur Folge. Mit zunehmendem späteren Datenjahren war die kumulative Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) hingegen niedriger, was zu einem höheren Korrekturfaktor und schließlich zu einem geringeren kausalen Effekt führte. Die Spannweite der Korrekturfaktoren über diese drei Ansätze der Sensitivitätsanalyse war für NRW zwischen 1,38 und 1,69, wodurch der kausale Effektschätzer zwischen 0,75 und 0,86 variierte (s. Anhang N.2: Tabelle N-4).

In einer letzten Sensitivitätsanalyse wurden drei unterschiedliche Ansätze zur Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten untersucht. Im Unterschied zur Primäranalyse wurde hier nicht mehr ein Mittelwert aus den prädizierten Werten für den Studienzeitraum von 2009 bis 2019 berechnet und verwendet, sondern die prädizierten Werte des mittleren Studienjahrs 2014 sowie eines früheren und eines späteren Kalenderjahres, d.h. 2013 und 2015, gewählt. Die unmittelbare Nutzung der prädizierten Werte für das Kalenderjahr 2014 führte zu einer nahezu identischen kumulativen Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) wie in der Primäranalyse. Folglich waren die Korrekturfaktoren identisch oder um lediglich 0,01 erhöht, wodurch der kausale Effekt ebenfalls identisch oder minimal kleiner war. Unter Berücksichtigung der prädizierten Werte für das Kalenderjahr 2013 wurde jeweils eine höhere kumulative Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) berechnet, was einen niedrigeren Korrekturfaktor und einen größeren kausalen

Effekt zur Folge hatte. Die Nutzung der prädizierten Mortalitätsraten des späteren Kalenderjahres am Beispiel von 2015 führten zu gegenteiligen Ergebnissen, d.h. hier wurde die kumulative Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C*) niedriger, der Korrekturfaktor höher und der kausale Effektschätzer kleiner. Im Vergleich dieser drei Ansätze in der Sensitivitätsanalyse am Beispiel auf Basis der Daten für NRW variierten die Korrekturfaktoren zwischen 1,46 und 1,53 und somit der kausale Effektschätzer zwischen 0,74 und 0,78.

Insgesamt ergab der Vergleich der drei hier durchgeführten Sensitivitätsanalysen mit den jeweils definierten Veränderungen einzelner Parameter, dass die MSP-Teilnahmequote auf Basis der untersuchten Parameter zu den deutlichsten Veränderungen der Korrekturfaktoren und der kausalen Effektschätzern führte. Insgesamt zeigten die zahlreichen Sensitivitätsanalysen allerdings auch, dass unter plausiblen Annahmensets keine relevanten Einflüsse auf die Studienergebnisse zu erwarten sind.

6.2.2.6 Bewertung des Effekts unsystematischer und systematischer Fehlerquellen auf die Ergebnisse

Ein wesentliches Kriterium zur Abschätzung der Validität der Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz war die Evaluation der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen im Rahmen der unterschiedlichen Auswertungskonzepte auftretenden unsystematischen und systematischen Fehlerquellen. Hierzu wurden einerseits Unsicherheitsintervalle abgeleitet, die die Auswirkungen unsystematischer Fehler quantifizieren, und andererseits die in Kapitel 6.2.2.5 vorgestellten Sensitivitätsanalysen umgesetzt, um die Auswirkungen systematischer Fehler im Sinne einer systematischen Bias-Analyse zu untersuchen.

Die Ableitung von Unsicherheitsintervallen für die im Sinne der Triangulation durchgeführten Analysen war wie in Kapitel 6.1.2.6.3 dargestellt nicht immer über Standardansätze möglich, da die Zufallsfehler in der Berechnung naiver Effektschätzer und die Zufallsfehler durch die Ableitung von Korrekturgrößen über externe Datenquellen miteinander kombiniert werden mussten. Die statistische Unsicherheit auf dem Weg zu den naiven Effektschätzern war dabei verhältnismäßig klein, weil die entsprechenden Analysen auf einer großen Fallzahl basierten. Aufgrund des Aufbaus des Emulated Target Trial-Designs, in dem Frauen immer wieder Personenzeit zu neuen Trials beitragen, waren

die Unsicherheitsintervalle in diesem Design durchgehend etwas weiter als in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse, auch wenn die absoluten Fallzahlen im Emulated Target Trial-Design zunächst größer erscheinen. Die auch bei Berücksichtigung der bisherigen Literatur erstmalig konsequente Einbeziehung aller Zufallsfehler in der Ableitung von Korrekturfaktoren führte dazu, dass die engen Konfidenzintervalle der naiven Analysen trotz der großen Gesamtfallzahlen bei Berücksichtigung der Unsicherheiten aus der Korrekturfaktorableitung deutlich breiter wurden. Besonders auffällig war dies bei Anwendung des Original-Selbstselektionsfaktors von Duffy et al. (2002), der bisher in der Literatur typischerweise als Konstante unter Berücksichtigung der mit ihm verbundenen Unsicherheit verwendet wurde. Bezieht man diese ein, entstehen sehr breite Konfidenzintervalle, die die „1“ deutlich miteinschließen. Eine besondere Rolle spielte bezüglich möglicher Zufallsfehler zudem die historische Kontrollkohorte, die gerade in höheren Altersgruppen nur Schätzer mit großer Unsicherheit zur Verfügung stellen konnte. Während die primären Endpunktanalysen zum größten Teil 95 % Konfidenzintervall zeigten, die vollständig unterhalb von 1 lagen, war dies in den altersspezifischen Analysen nicht immer der Fall. Besonders in älteren Altersgruppen waren die Konfidenzintervalle breit und auch die Punktschätzer relativ nahe an 1. Auch wenn grundsätzlich ein Alterseffekt plausibel sein kann, muss davon ausgegangen werden, dass Zufallsfehler in der Ableitung altersspezifischer Korrekturfaktoren hier zu einer Verzerrung der Effektschätzer in den hohen Altersgruppen geführt haben können. Dies wird besonders durch den Vergleich mit den Ergebnissen der Negative Control Outcome-Korrektur deutlich, bei der diese Altersunterschiede nicht bestanden.

Betrachtet man die Ergebnisse der systematischen Bias-Abschätzung im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalysen, so zeigt sich, dass eine Variation einzelner Annahmen im Bereich plausibler Werte keine relevanten Effekte auf die beobachteten Schätzer und Unsicherheitsintervalle hatte. Einzig eine starke Variation der angenommenen MSP-Teilnahmequote führte in der Korrekturfaktorberechnung zu teilweise sehr deutlichen Veränderungen, die dann auch relevante Auswirkungen auf die Effektschätzer hatten (s. Kapitel 6.2.2.5 und Anhang N). Die Empfindlichkeit der Korrekturfaktorberechnung hinsichtlich der eingesetzten MSP-Teilnahmequote ist allerdings aus der Literatur bekannt; deshalb ist eine Ableitung des entsprechenden Parameters aus der Studienpopulation selbst so wichtig, wie es auch im Rahmen des

Ressortforschungsvorhabens stattgefunden hat.

Kombiniert man verschiedene extreme Annahmen aus den jeweiligen Sensitivitätsanalysen miteinander, so ist es durchaus möglich, dass Effektschätzer und Unsicherheitsintervalle entstehen, die relevant von den Schätzern der primären Analysen abweichen. Es ist allerdings sehr unwahrscheinlich, dass diese Kombinationen extremer Annahmen die tatsächlichen Parameter in der Bevölkerung repräsentieren. Hier spielt auch nochmal die Strategie der konvergierenden Evidenzen eine zusätzliche Rolle für die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse, da in den verschiedenen Analysen komplementäre Annahmensets benutzt wurden. Die Wahrscheinlichkeit, dass in allen dieser Annahmensets extreme Kombinationen die Wahrheit am besten repräsentieren, ist nochmal deutlich unplausibler als dies bei einem einzigen Analyseansatz der Fall wäre. Zusammenfassend konnten die Analysen zur Abschätzung der möglichen Konsequenzen unsystematischer und systematischer Fehlerquellen im bevölkerungsbasierten Ansatz zeigen, dass diese nur in Extremsituationen einen relevanten Effekt auf die Interpretation der Studienergebnisse haben könnten. Durch die Nutzung der Strategie der konvergierenden Evidenzen konnte die Plausibilität der Studienergebnisse weiter erhöht werden.

6.2.3 Weiterführende Analysen als Ergänzung der Analysen zur Brustkrebsmortalität

Für diese weiterführende Analyse wurde vom LKR NRW ein klinisch-epidemiologischer Krebsregisterdatenbestand bereitgestellt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten im Analysedatenbestand insgesamt 17.915 Frauen in NRW mit Inzidenzmeldung eines invasiven Brustkrebses in den Jahren 2016 bis 2023 eingeschlossen werden, von denen 75,4 % MSP-Teilnehmerinnen (n=13.515) und 24,6 % MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (n=4.400) waren.

Die Ergebnisse der zunächst durchgeführten Analyse zur Charakterisierung der Studienkohorte sowie der Brustkrebserkrankungen hinsichtlich pathologischer und klinischer Informationen können der Tabelle 6-22 entnommen werden. Bei den MSP-Teilnehmerinnen erhielten 62,7 % der Frauen (n=11.237) die Brustkrebsdiagnose im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung und 12,7 % der Frauen (n=2.278) im Intervall, d.h. maximal 30 Monate nach letzter MSP-Teilnahme. Die bessere Vollständigkeit der klinischen

Tabelle 6-22: Charakterisierung der Studienpopulation von Frauen (50 bis 69 Jahre) mit inzidenter Krebsmeldung eines invasiven Mammakarzinoms im Zeitraum 2016 bis 2023 und Nachbeobachtung bis 2024, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus und Detektionsmodus.

Charakteristika	MSP-Teilnehmerinnen			MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (n=4.400)	Insgesamt (n=17.915)
	im Screening (n=11.237)	im Intervall (n=2.278)	Gesamt (n=13.515)		
Diagnosejahr					
2016	256 (2,3)	82 (3,6)	338 (2,5)	121 (2,8)	459 (2,6)
2017	561 (5,0)	143 (6,3)	704 (5,2)	253 (5,8)	957 (5,3)
2018	1.348 (12,0)	233 (10,2)	1.581 (11,7)	476 (10,8)	2.057 (11,5)
2019	2.162 (19,2)	302 (13,3)	2.464 (18,2)	614 (14,0)	3.078 (17,2)
2020	2.128 (18,9)	340 (14,9)	2.468 (18,3)	638 (14,5)	3.106 (17,3)
2021	2.382 (21,2)	342 (15,0)	2.724 (20,2)	653 (14,8)	3.377 (18,9)
2022	2.391 (21,3)	377 (16,6)	2.768 (20,5)	593 (13,5)	3.361 (18,8)
2023	9 (0,1)	459 (20,2)	468 (3,5)	1.052 (23,9)	1.520 (8,5)
Diagnosealter [*in Jahren*]	59,8 (6,0)	60,0 (5,6)	59,8 (5,9)	58,5 (6,1)	59,5 (5,97)
Kategorisierte Größe des Primärtumors nach TNM-T-Klassifikation					
T1	8.941 (79,6)	1.396 (61,3)	10.337 (76,5)	2.572 (58,5)	12.909 (72,1)
T2	2.108 (18,8)	748 (32,8)	2.856 (21,1)	1.470 (33,4)	4.326 (24,2)
T3	152 (1,4)	103 (4,5)	255 (1,9)	187 (4,3)	442 (2,5)
T4	36 (0,3)	31 (1,4)	67 (0,5)	171 (3,9)	238 (1,3)
Tumorgröße [*in mm*]	15,09 (9,8)	20,61 (14,3)	16,02 (10,9)	21,40 (15,5)	17,34 (12,4)
Vitalstatus					
Überlebende	10.954 (97,5)	2.190 (96,1)	13.144 (97,3)	4.176 (94,9)	17.320 (96,7)
Verstorbene	283 (2,5)	88 (3,9)	371 (2,8)	224 (5,1)	595 (3,3)
Tod durch Brustkrebs	107 (37,8)	56 (63,6)	163 (43,9)	139 (62,1)	302 (50,8)
Tod durch andere Ursachen	176 (62,2)	32 (36,4)	208 (56,1)	85 (37,9)	293 (49,2)

MSP = Mammographie-Screening-Programm

TNM-Klassifikation = Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung.

Hinweis: Aufgrund von Rundungen bei den prozentualen Häufigkeiten ergeben sich leichte Abweichungen in den prozentualen Gesamtergebnissen.

Krebsregisterinformation zur Tumorgröße in mm ab 2019 spiegelt sich in den Diagnosejahren wider. So konnten in den Jahren von 2019 bis 2022 jeweils mehr als 3.000 Frauen mit inzidentem Brustkrebs pro Jahr berücksichtigt werden. Für das Kalenderjahr 2023 waren zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Datenbestands die Meldungen noch unvollständig, weshalb hier die Anzahl an Brustkrebsdiagnosen deutlich geringer war. In allen Detektionsmodi wurden am häufigsten T1-Tumore gemäß der TNM-T-Klassifikation diagnostiziert. Der Vergleich der kategorisierten Tumorgröße nach MSP-Teilnahmestatus zeigte jedoch, dass MSP-Teilnehmerinnen im Vergleich zu MSP-Nicht-Teilnehmerinnen häufiger einen T1- oder T2-Tumor hatten, während MSP-Nicht-Teilnehmerinnen im Vergleich zu den MSP-Teilnehmerinnen vermehrt einen T3- oder T4-klassifizierten Tumor hatten. Auch bei der Tumorgröße in mm ist die mittlere Tumorgröße bei MSP-Teilnehmerinnen mit 16,02 mm kleiner als die bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit 21,40 mm.

Im Anschluss wurden Cox-Regressionsanalysen stratifiziert nach der kategorisierten Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation durchgeführt (s. Tabelle 6-23). Hierbei zeigten sich Unterschiede im Überleben abhängig vom MSP-Teilnahmestatus und der kategorisierten Tumorgröße. Im Vergleich der unadjustierten Modelle und der volladjustierten Modelle wurden nahezu identische Effektschätzer für den MSP-Teilnahmestatus, insbesondere ab einer T2-Tumorgröße, berechnet. Insgesamt sind somit die Unterschiede im Überleben von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auch unter Berücksichtigung einer exakten Tumorgröße in mm sichtbar.

Eine unzureichende Erfassung der kategorisierten Tumorgröße in den Analysen auf Basis des Datenbestandes im bevölkerungsbasierten Ansatz kann somit als potenzielle Ursache für die Überlebensunterschiede ausgeschlossen werden.

Tabelle 6-23: Auswirkung des MSP-Teilnahmestatus (MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs) auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs", stratifiziert nach Tumorstadium, basierend auf n=18.128 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren.

	Relatives Risiko* (95 % KI)			
TNM-Klassifikation	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**
Unadjustierte Modelle				
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen	0,63 (0,39 bis 1,00)	0,64 (0,45 bis 0,89)	0,38 (0,18 bis 0,83)	1,09 (0,58 bis 2,05)
Basisadjustierte Modelle für Diagnosejahr und -alter				
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen	0,54 (0,34 bis 0,85)	0,61 (0,43 bis 0,85)	0,35 (0,16 bis 0,77)	0,94 (0,50 bis 1,77)
Volladjustierte Modelle für Diagnosejahr und -alter sowie für Tumorgröße [*in mm*]				
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen	0,57 (0,36 bis 0,91)	0,63 (0,45 bis 0,89)	0,36 (0,17 bis 0,78)	1,08 (0,56 bis 2,07)

KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
T1-4 = Tumorstadium 1 bis 4 gemäß der TNM-Klassifikation.
TNM-Klassifikation = Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung.
*Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio)

6.3 Fazit

Das im Ressortforschungsvorhaben übergeordnete angewendete Konzept der konvergierenden Evidenzen wurde auch innerhalb des bevölkerungsbasierten Ansatzes verfolgt, wodurch in den hier durchgeführten Analysen unter komplementären Annahmensets kausale, für verschiedene Verzerrungsformen korrigierte Effektschätzer für den Effekt der Teilnahme am deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität in NRW abgeleitet werden konnten. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst und eingeordnet.

Während die Ergebnisse der personenzeitbasierten Kohortenanalyse in ihren Effektschätzern Mortalitätsreduktionen zwischen 48 % und 57 % nahelegten, zeigten sich im Emulated Target Trial-Ansatz Mortalitätsreduktionen zwischen 10 % und 34 % (s. Tabelle 6-24). Anders als in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse konnten durch das Design der Emulated Target Trial Design-induzierte Verzerrungen ausgeschlossen werden, so dass bei diesem Analyseansatz von einem deutlich valideren Ergebnis aus-

gegangen werden kann. Allerdings beruhen die Emulated Target Trial-Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz, wie in den Methodenkapiteln beschrieben, auf einem Studiendesign, in dem Frauen, die innerhalb eines Trials dem MSP-Nicht-Teilnehmerinnen-Arm zugeteilt wurden, diesen nicht verlassen haben, auch wenn sie im weiteren Verlauf an dieser Früherkennungsuntersuchung teilnahmen. Dies hat Datenverfügbarkeitsgründe und ist methodisch korrekt, führt aber dazu, dass der tatsächliche Effekt der MSP-Teilnahme potenziell unterschätzt wird. Der berechnete Effekt kann in diesem Fall als Real-World Estimand für ein Gesundheitssystem, in dem auch außerhalb des organisierten MSP Zugang zu Früherkennungsuntersuchungen besteht, interpretiert werden. Auch wenn die unterschiedlichen Verfahren zur Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) insgesamt zu konsistenten Ergebnissen führten, bestand durchaus Heterogenität in den abgeleiteten Effektschätzern. Hierbei legen die Erkenntnisse aus den verschiedenen Analysen zur Ableitung der jeweiligen Korrekturgrößen nahe, dass die kausalen Schätzer auf Basis des über NRW abgeleiteten Trendfaktors sowie auf Basis der klassischen Negative Control Outcome-Analyse mit dem Endpunkt "Tod durch Ovarialkarzinom" am validesten sind. Gleichzeitig konnten auch Einschränkungen in der Validität von Annahmen, die die Effektgrößen am unteren und oberen Ende betreffen, im Auswertungsprozess identifiziert werden, so dass der Ergebnisbereich auf 20 bis 30 % eingeschränkt werden kann. Besonders der über die Mortalitätstrends in Österreich abgeleitete und kleinste Effektschätzer muss kritisch betrachtet werden, da weiterführende Analysen zum Trend der Brustkrebsinzidenz in Österreich den Verdacht nahelegen, dass schon vor Einführung des organisierten Früherkennungsprogramms in beträchtlichem Ausmaß graues Screening stattgefunden hat und damit die abgeleiteten longitudinalen Trends hohes Potential für eine Verzerrung aufweisen.

Tabelle 6-24: Überblick über die im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes ermittelten naiven und korrigierten (und damit kausalen) Effektschätzer (berechnet als Mortality Rate Ratio oder Mortality Risk Ratio, beides Relative Risiken).

Analysen	Emulated Target Trial		Personenzeitbasierte Kohortenanalyse	
	Naives RR (95 % KI)	Kausales RR (95 % KI)	Naives RR (95 % KI)	Kausales RR (95 % KI)
Ursprünglicher Korrekturfaktorenansatz				
Nach Duffy et al. (2002)	0,51 (0,48 bis 0,54)	0,88 (0,58 bis 1,33)	0,29 (0,28 bis 0,30)	0,50 (0,33 bis 0,75)
Vorhabenspezifischer Korrekturfaktorenansatz				
NRW *(1998 bis 2008)*	0,51 (0,48 bis 0,54)	0,76 (0,66 bis 0,87)	0,29 (0,28 bis 0,30)	0,43 (0,37 bis 0,50)
Schweden *(1998 bis 2014)*		0,85 (0,73 bis 0,98)		0,48 (0,41 bis 0,57)
Österreich *(1998 bis 2010)*		0,90 (0,77 bis 1,05)		0,51 (0,43 bis 0,61)
NRW(40-49) (zusätzlich: 1998 bis 2014)		0,76 (0,66 bis 0,87)		0,43 (0,37 bis 0,50)
Klassische Negative Control Outcome-Analyse				
Ovarialkarzinommortalität	0,51 (0,48 bis 0,54)	0,70 (0,65 bis 0,76)	0,29 (0,28 bis 0,30)	0,52 (0,49 bis 0,56)
Pankreaskarzinommortalität		0,66 (0,61 bis 0,71)		0,43 (0,40 bis 0,45)
Erweiterter Negative Control Outcome-Ansatz				
Vergleich von Überlebenszeiten nach inzidentem Brustkrebs – Tod durch andere Ursachen im Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen mit Intervalltumor und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	0,51 (0,48 bis 0,54)	0,84 (0,75 bis 0,94)	0,29 (0,28 bis 0,30)	0,46 (0,42 bis 0,52)

KI = Konfidenzintervall

NRW = Nordrhein-Westfalen

NRW (40-49) = Neben der Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

RR= Relatives Risiko (Mortality Rate Ratio oder Mortality Risk Ratio)

Quelle: Duffy et al (2002). Correcting for Non-Compliance Bias in Case–Control Studies to Evaluate Cancer Screening Programmes. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics*, *51*(2), 235–243. https://doi.org/10.1111/1467-9876.00266.

7 ANSATZÜBERGREIFENDE AUSWERTUNGEN

Im Rahmen der ansatzübergreifenden Auswertungen wurde die Population der anspruchsberechtigten, in NRW gemeldeten und an Brustkrebs erkrankten Frauen der überregional agierenden Krankenkassen DAK, TK und hkk aus dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand mit Krebsregisterdaten des LKR NRW verknüpft. Für diese Teilpopulation lagen somit zusätzliche Informationen zur Brustkrebserkrankung aus dem Krebsregister vor (beispielsweise zur Größe und Ausbreitung des Tumors; s. Abbildung 3-1 und Abbildung 3-6). Dieser sogenannte „erweiterte ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand“ wurde charakterisiert und mit Teilpopulationen der Auswertungsdatenbestände des BIPS und der Universität Münster verglichen. Somit wurde u.a. ein Quervergleich von Teilpopulationen des kassen- und des bevölkerungsbasierten Ansatzes ermöglicht.

Primäres Ziel der ansatzübergreifenden Auswertungen war eine bessere Interpretierbarkeit der Analyseergebnisse aus der gesamten Studienpopulation sowie die Prüfung der Übereinstimmung von Informationen aus Krankenkassendaten und Krebsregisterdaten. Abweichend von den ursprünglichen Plänen bzgl. einer mDZS, die aus mehreren Gründen nicht umgesetzt werden konnte (s. Kapitel 3.3.2.1), waren die Auswertungen rein deskriptiver Natur. Dementsprechend fand auch, anders als ursprünglich geplant (s. Kapitel 3.3), im Rahmen der ansatzübergreifenden Auswertungen kein Vergleich der methodischen Ansätze (d.h. der Studiendesigns: Emulated Target Trial vs. personenzeitbasierte Kohortenstudie) statt. Dieser direkte methodische Vergleich wurde jedoch auf Basis des erweiterten Registerdatenbestandes im bevölkerungsbasierten Ansatz durchgeführt und ist dort beschrieben (s. Kapitel 6).

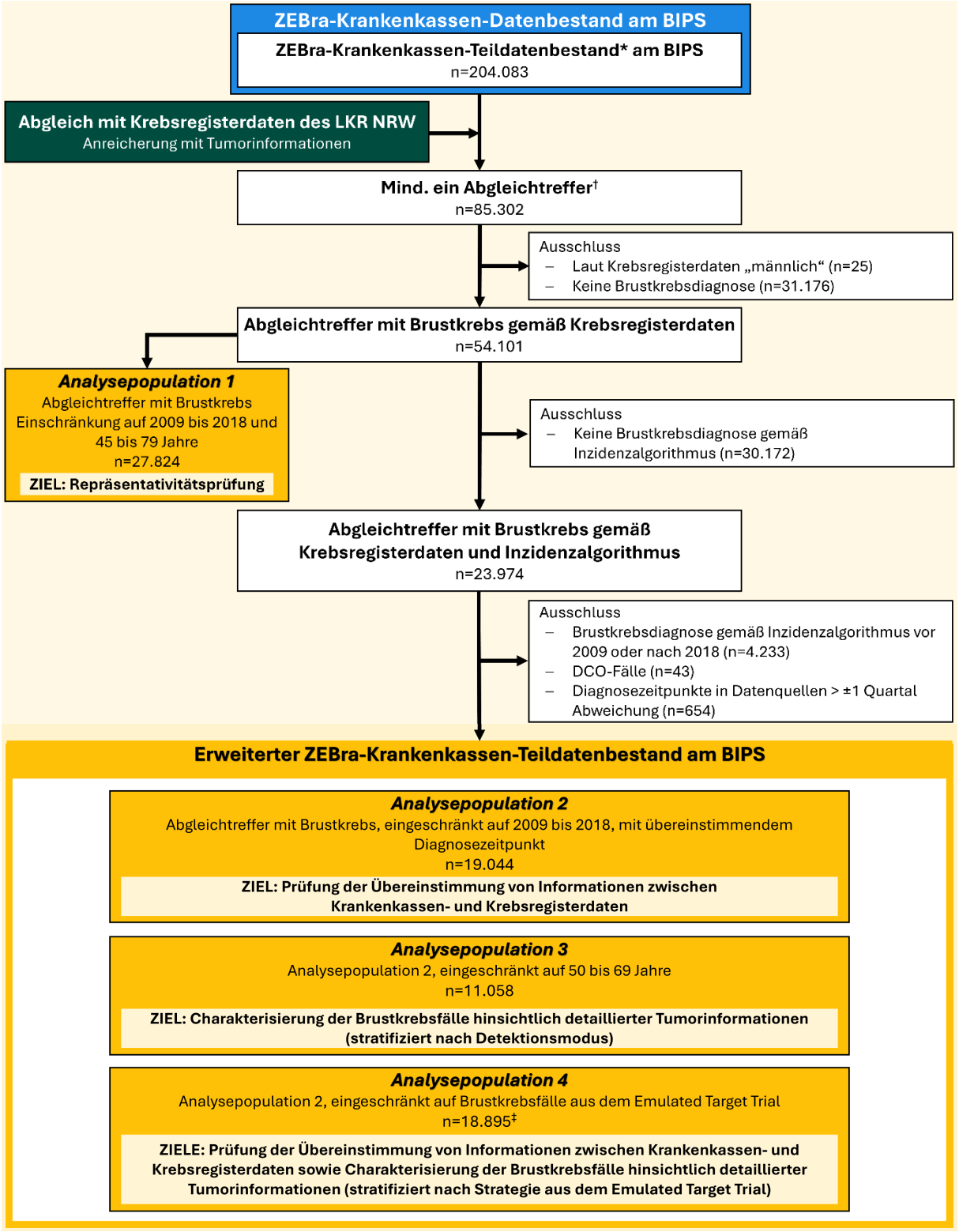
7.1 Methodik

Die ansatzübergreifenden Auswertungen basieren auf unterschiedlichen Analysepopulationen. Dieses Kapitel beschreibt die Bildung dieser Analysepopulationen, die Definitionen der Charakteristika der Brustkrebserkrankung in den verschiedenen Datenquellen und die Methoden für die jeweiligen ansatzübergreifenden Auswertungen.

7.1.1 Bildung der Analysepopulationen

In Abbildung 7-1 ist die Bildung der für die Auswertungen genutzten Analysepopulationen dargestellt. Wie in Kapitel 3.3.3 erläutert, wurden zunächst aus dem ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand (Krankenkassen DAK, hkk und TK) alle weiblichen Personen selektiert, die in NRW wohnhaft waren und bei denen zwischen 2004 und 2018 mindestens ein stationärer oder ambulanter ICD-10-Code für eine invasive Brustkrebserkrankung oder ein Carcinoma in situ der Brustdrüse vorlag. Letzteres erfolgte unabhängig von den Angaben zur Diagnosesicherheit, d.h. es wurden beispielsweise auch ICD-10-Codes mit der Diagnosesicherheit „Verdacht auf“ und „Zustand nach“ selektiert. Aufgrund der sehr weit gefassten Selektionskriterien war von Vornherein davon auszugehen, dass für einen nicht geringen Anteil an selektierten Frauen keine Brustkrebsdiagnose in den Krebsregisterdaten am LKR NRW vorliegen würde.

Im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand trafen die oben genannten Kriterien auf insgesamt 204.083 Frauen zu, die entsprechend selektiert und im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand zusammengeführt wurden, um dann über das in Kapitel 3.3.3 beschriebene Verfahren zum Krebsregisterabgleich an das LKR NRW übermittelt zu werden. Für insgesamt 85.302 dieser 204.083 Frauen im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand ergab sich mindestens ein Abgleichtreffer, d.h. im Krebsregister lag eine Meldung für irgendeine Form einer inzidenten invasiven oder gutartigen Krebserkrankung vor (ICD-10-Codes C00-C97, D00-D48 oder L57), die im Zeitraum zwischen 1986 und 2023 diagnostiziert wurde. Bei 25 dieser gemäß ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand weiblichen Personen handelte es sich laut den Informationen aus dem Krebsregister um Männer, weshalb diese Personen ausgeschlossen wurden. Bei 31.176 Personen lag keine invasive Brustkrebsdiagnose vor, so dass nach Ausschluss dieser Personen insgesamt 54.101 Frauen mit mindestens einer invasiven Brustkrebsdiagnose gemäß Krebsregisterdaten verblieben. Auf den Zeitraum 2009 bis 2018 (d.h. den Studienzeitraum, s. Kapitel 6.1.1) und die Altersgruppe 45 bis 79 Jahre (d.h. die im erweiterten Registerdatenbestand an der Universität Münster verfügbaren Altersjahre) entfielen davon 27.824 Brustkrebsfälle (Analysepopulation 1).



BIPS = Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
DCO = „Death Certificate Only” (Sterbefälle, die dem Krebsregister nur durch die Todesbescheinigung bekannt sind, ohne dass eine Inzidenzmeldung vorausgegangen ist)
LKR NRW = Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen
* Nur Frauen mit Hinweis auf Brustkrebs aus NRW (Nordrhein-Westfalen)
† Mindestens eine invasive oder gutartige Krebserkrankung (ICD-10-Code: C00 bis C97, D00 bis D48 oder L57)
‡ Gemäß der dem Emulated Target Trial zugrundeliegenden Methodik (Kapitel 5.1.1) konnte eine Frau in mehrere Trials eingeschlossen werden, weshalb sich die Anzahl an Frauen, die in diese Analysen eingingen, nicht unmittelbar aus der Anzahl an Frauen der zweiten Analysepopulation ergibt.

Abbildung 7-1: Flussdiagramm für den erweiterten Kohortenabgleich des ZEBra-Krankenkassen-Datenbestandes mit Krebsregisterdaten des LKR NRW und Bildung der Analysepopulationen.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine Einschränkung der Abgleichtreffer mit gemäß Krebsregister inzidentem Brustkrebs auf solche Brustkrebsfälle, bei denen auch im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand die Kriterien für eine sicher inzidente Brustkrebsdiagnose gemäß Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3) erfüllt waren (n=23.974). Diese wurden sukzessive weiter eingeschränkt auf solche Fälle,

- bei denen die Brustkrebsdiagnose gemäß Inzidenzalgorithmus zwischen 2009 und 2018 lag,
- bei denen es sich im Krebsregister nicht um einen DCO-Fall handelte, und
- bei denen bezüglich des Diagnosezeitpunkts in beiden Datenquellen übereinstimmende Informationen vorlagen (im gleichen Quartal oder maximal ein Quartal Abstand),

so dass davon auszugehen war, dass es sich um die gleiche (inzidente) Brustkrebserkrankung handelte (n=19.044, Analysepopulation 2). Davon waren 11.058 Frauen bei Diagnose 50 bis 69 Jahre alt (n=11.058, Analysepopulation 3).

Ausgehend von der Analysepopulation 2 erfolgte außerdem eine weitere Einschränkung auf Brustkrebsfälle, die bei Frauen auftraten, die in die Studienkohorte des Emulated Target Trials eingeschlossen wurden (Analysepopulation 4). Gemäß der zugrundeliegenden Methodik (s. Kapitel 5.1.1) konnte dabei eine Frau mehrfach eingeschlossen werden, weshalb sich die Anzahl an Frauen, die in diese Analysen eingingen, nicht unmittelbar aus der Anzahl an Frauen der Analysepopulation 2 ergibt.

Zusammengefasst setzten sich die Analysepopulationen für die ansatzübergreifenden Auswertungen wie folgt zusammen:

- Analysepopulation 1: Abgleichtreffer mit inzidentem Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten, eingeschränkt auf Fälle mit Diagnose zwischen 2009 und 2018, diagnostiziert im Alter von 45 bis 79 Jahren (n=27.824),
- Analysepopulation 2: Abgleichtreffer mit inzidentem Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten und gemäß ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand (Inzidenzalgorithmus), eingeschränkt auf Fälle mit Diagnose zwischen 2009 und 2018, mit übereinstimmendem Diagnosezeitpunkt in beiden Datenquellen (n=19.044),
- Analysepopulation 3: Analysepopulation 2, eingeschränkt auf Diagnosealter 50 bis 69 Jahre (n=11.058), und

- Analysepopulation 4: Frauen mit Brustkrebs aus der Analysepopulation 2, bei denen der Brustkrebs während der Nachbeobachtungszeit der Emulated Target Trials neu diagnostiziert wurde (n=18.895). Dabei wurden gemäß der Studienkohorten (s. Kapitel 5.1.2), d.h. nach Anwendung der Ein- uns Ausschlusskriterien, die Brustkrebsfälle, die in den beiden Altersgruppen 50 bis 69 Jahre zu Baseline bzw. 50 bis 64 Jahre zu Baseline auftraten, separat betrachtet. Gemäß dem Auftreten der Brustkrebserkrankung in den jeweiligen MSP-Teilnahme Strategien wird in dieser Analysepopulation zwischen Brustkrebsfällen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (n=16.724) und Brustkrebsfällen in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ (n=2.171) unterschieden. Im Emulated Target Trial konnte das Alter der inzidenten Brustkrebsfälle zwischen 50 Jahren (Mindestalter für Einschluss) und 78 Jahren (maximales Alter für Einschluss zuzüglich maximale Nachbeobachtungszeit) liegen.

7.1.2 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krankenkassen- und den durch einen Abgleich verknüpften Krebsregisterdaten

Tabelle 7-1 zeigt die Informationen, die aus dem ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand und den im Rahmen des Abgleichs verknüpften Krebsregisterdaten des LKR NRW für die ansatzübergreifenden Auswertungen zu inzidenten Brustkrebsfällen genutzt wurden. In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die einzelnen Informationen näher eingegangen.

Tabelle 7-1: Überblick über die in den ansatzübergreifenden Auswertungen genutzten brustkrebsbezogenen Informationen aus dem ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand und den Krebsregisterdaten des LKR NRW.

Informationen zu Brustkrebs	ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand	Krebsregisterdaten des LKR NRW
Diagnosedatum	Diagnosedatum (geschätzt) gemäß Inzidenzalgorithmus *[TT.MM.JJJ]*	Diagnosemonat/-jahr *[MM.JJJJ]*
Diagnose	ICD-10-Codes gemäß Inzidenz-algorithmus(s. Kapitel 5.1.2.3.2)	ICD-10-Codes und Information dazu, ob es sich um einen DCO-Fall handelt
Detektionsmodus	Abgeleiteter Detektionsmodus mit folgenden Ausprägungen: – im Screening entdeckt, – im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom), – weder im MSP noch im (regulären) Intervall entdeckt	Nicht übermittelt
Stadium bei Diagnose	Abgeleitetes Stadium bei Diagnose mit folgenden Ausprägungen: – kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen, – Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen, und – Fernmetastasen	TNM-Stadium
Rezeptorstatus	Abgeleiteter Hormonrezeptorstatus und HER2-Rezeptorstatus	Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (Hormonrezeptorstatus) und HER2-Rezeptorstatus
Grading	Nicht vorhanden	Differenzierungsgrad des Tumors
Sterbedatum	Abgeleitetes Sterbedatum *[TT.MM.JJJJ]*	Sterbemonat/-jahr *[MM.JJJJ]*

DCO = „Death Certificate Only" (Sterbefälle, die dem Krebsregister nur durch die Todesbescheinigung bekannt sind, ohne dass eine Inzidenzmeldung vorausgegangen ist.)
Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
LKR NRW = Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen
MSP = Mammographie-Screening-Programm
TNM-Stadium = Informationen zur Primärtumorgröße, zum Nodalstatus und zur Metastasierung.

7.1.2.1 Informationen zur Brustkrebserkrankung im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand

Zur Charakterisierung der inzidenten Brustkrebsfälle wurden aus dem ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand das Stadium bei Diagnose, der Rezeptorstatus und der Detektionsmodus verwendet. Details zur Ableitung dieser Informationen finden sich in Kapitel 5.1.2.5. Nachfolgend wird kurz zusammengefasst, in welcher Form diese Informationen verwendet wurden.

Das Stadium bei Diagnose wurde in drei Kategorien eingeteilt: a) keine befallenen Lymphknoten und keine Fernmetastasen bei Diagnose, b) befallene Lymphknoten, aber keine Fernmetastasen bei Diagnose, und c) Fernmetastasen bei Diagnose (mit oder ohne befallene Lymphknoten).

Informationen zum Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung (Hormonrezeptorstatus und HER2-Rezeptorstatus) sind in Krankenkassendaten nicht direkt enthalten und wurden deshalb indirekt, basierend auf Informationen der verabreichten Krebstherapien, geschätzt (s. Tabelle 7-2). Eine Differenzierung der Hormonrezeptoren (Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor) ist basierend auf den Informationen in Krankenkassendaten nicht möglich. Es wurden die folgenden vier Kategorien unterschieden: a) Hormonrezeptor positiv, HER2 positiv, b) Hormonrezeptor negativ, HER2 positiv, c) Hormonrezeptor positiv, HER2 negativ, d) Hormonrezeptor negativ, HER2 negativ (triple negativ).

Tabelle 7-2: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand enthaltenen Informationen.

Abgeleitete Kategorien für den Rezeptorstatus	Codierung einer Hormontherapie	Codierung einer spezifischen anti-HER2-Therapie*	Codierung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern
HR positiv, HER2 positiv	Ja	Ja	N/A
HR positiv, HER2 positiv	Ja	Nein	Ja†
HR negativ, HER2 positiv	Nein	Ja	N/A
HR negativ, HER2 positiv	Nein	Nein	Ja†
HR positiv, HER2 negativ	Ja	Nein	Nein
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	Nein	Nein	Nein

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
N/A = Nicht relevant, da der Rezeptorstatus bereits anhand anderer Informationen eindeutig zugeordnet werden konnte.
* Trastuzumab, Pertuzumab oder Lapatinib
† Es wurde ein Antikörper verabreicht, aber die spezifische Information zum Wirkstoff lag nicht vor, d.h. es wurde ggf. eine anti-HER2-Therapie verabreicht.

Der Detektionsmodus (s. Tabelle 7-3) wurde in die folgenden Kategorien eingeteilt: a) im Screening entdeckt, b) im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom), und c) weder im MSP noch im (regulären) Intervall entdeckt.

Tabelle 7-3: Kategorien bzgl. Detektionsmodus der Brustkrebserkrankung.

Detektionsmodus	Erläuterung
Im Screening entdeckt	Brustkrebs wurde bei einer MSP-Teilnahme entdeckt
Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom)	Brustkrebs wurde im regulären Screening-Intervall* nach einer MSP-Teilnahme erkannt
Weder im Screening noch im (regulären) Intervall entdeckt	Brustkrebs bei teilnahmeberechtigter Frau; keine MSP-Teilnahme im relevanten Zeitraum* vor oder bei Diagnose

MSP = Mammographie-Screening-Programm

* Der relevante Zeitraum umfasst maximal 24 Monate (s. Heinig et al. (2022) für weitere Details zum Detektionsalgorithmus).

7.1.2.2 Informationen zur Brustkrebserkrankung in den Krebsregisterdaten des LKR NRW

Die vom LKR NRW durch den Abgleich übermittelten Informationen zu den Brustkrebsfällen wurden zunächst aufbereitet. Dabei wurden, wie im Folgenden beschrieben, sowohl existierende Variablen bereinigt und ggf. weiter kategorisiert als auch neue Variablen gebildet, um direkte Vergleiche mit dem ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand zu ermöglichen (s.o.). Imputierte Werte in den Krebsregisterdaten wurden nicht berücksichtigt, sondern als fehlende Werte behandelt.

Da in den Krebsregisterdaten nur der Monat und das Jahr der Diagnose vorlagen, wurde das Diagnosedatum auf den ersten Tag des jeweiligen Monats gesetzt. Für eine geringe Anzahl an Frauen lag mehr als eine Brustkrebsdiagnose vor. Für diese Frauen wurden in den Auswertungen nur die Tumorcharakteristika der zeitlich ersten Brustkrebserkrankung berücksichtigt (analog zu den Krankenkassendaten, in denen eine Person nur einmal als inzident definiert wird). In den Fällen, in denen beide Diagnosen den gleichen Diagnosezeitpunkt hatten, was bei 26 Frauen der Fall war, wurde hierarchisch entschieden, welche Informationen zur Brusterkrankung der beiden Diagnosen berücksichtigt werden sollten (s. Anhang O).

Die vorliegenden Informationen zum Stadium bei Diagnose wurden auf zweierlei Weise kategorisiert. Zum einen wurde das Stadium basierend auf den TNM-Kategorien analog zum Stadium im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand (s. Kapitel 7.1.2.1) in drei Kategorien eingeteilt: a) keine befallenen Lymphknoten und keine Fernmetastasen bei Diagnose, b) befallene Lymphknoten, aber keine Fernmetastasen bei Diagnose, und c) Fernmetastasen bei Diagnose (mit oder ohne befallene Lymphknoten). Fehlte die Information zu einer TNM-Kategorie, wurde diese jeweils als nicht vorliegend klassifiziert

(d.h. als T0 bzw. N0 bzw. M0). Fehlte die Information zu allen drei TNM-Kategorien, wurde das Stadium als fehlend klassifiziert. Zum anderen wurde das Stadium basierend auf den TNM-Kategorien gemäß UICC eingeteilt. Hierfür wurde die Zuordnungstabelle aus der S3-Leitlinie genutzt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Für diese Kategorisierung wurde ebenfalls das UICC-Stadium nur dann als fehlend klassifiziert, wenn für alle drei TNM-Kategorien keine Information vorlag. Das UICC-Stadium IB konnte nicht gebildet werden, da in den Krebsregisterdaten keine Informationen zur Mikrometastasierung in den Lymphknoten vorlagen. Kombinationen aus TNM, die nicht der Zuordnungstabelle entsprachen, wurden als „nicht zuordenbar“ klassifiziert.

Die Informationen zum Rezeptorstatus wurden zusammengefasst und anschließend kategorisiert (s. Tabelle 7-4). Der Hormonrezeptorstatus setzte sich aus dem Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus zusammen. Eine Frau galt als Hormonrezeptor positiv, wenn mindestens einer der beiden Hormonrezeptoren (d.h. Progesteron- und/oder Östrogenrezeptor) positiv war, und als negativ, wenn das nicht der Fall war. Lagen zu beiden Rezeptoren keine Informationen vor, so wurde die Information zum Hormonrezeptor als fehlend klassifiziert. Der HER2-Rezeptorstatus konnte positiv, negativ oder fehlend sein.

Tabelle 7-4: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den in den Krebsregisterdaten enthaltenen Informationen.

Abgeleitete Kategorien für Rezeptorstatus	Östrogenrezeptor / Progesteronrezeptor	HER2-Rezeptor
HR positiv, HER2 negativ	Mind. einer positiv	Negativ oder fehlend
HR positiv, HER2 positiv	Mind. einer positiv	Positiv
HR negativ, HER2 positiv	Beide negativ oder beide fehlend oder Kombination aus negativ + fehlend	Positiv
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	Beide negativ oder beide fehlend oder Kombination aus negativ + fehlend	Negativ oder fehlend
Rezeptorstatus fehlend	Beide fehlend	Fehlend

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus

7.1.3 Analysepopulation 1: Prüfung der Repräsentativität

Hierbei handelt es sich um den Vergleich der Charakteristika von Abgleichtreffern mit Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten (s. Abbildung 7-1) und dem erweiterten Register-datenbestand des bevölkerungsbasierten Ansatzes. Dafür wurde zunächst die Analyse-population 1 anhand von Informationen aus dem Krebsregister hinsichtlich der

(diagnostischen) Charakteristika der erkrankten Frauen beschrieben (Alter bei Diagnose, Diagnosejahr, TNM-Stadium, Grading, Rezeptorstatus, Sterbefälle, DCO-Fälle). Analoge Auswertungen wurden zu den Brustkrebsfällen aus Gesamt-NRW anhand des erweiterten Registerdatenbestands der Universität Münster durchgeführt, so dass die Repräsentativität der Abgleichtreffer mit Brustkrebs für die Gesamtheit der Brustkrebsfälle aus dem Bundesland NRW untersucht werden konnte. Dafür wurden die Diagnosecharakteristika (s. Kapitel 7.1.2) beider Populationen verglichen.

Um die Informationen der beiden Datenbestände miteinander vergleichen zu können, wurde der erweiterte Registerdatenbestand (s. Kapitel 6) leicht modifiziert, indem nach Anwendung der übergeordneten Ausschlusskriterien (s. Kapitel 6.1.2.1) nur 45- bis 79-jährige Frauen mit inzidenter Brustkrebsdiagnose in den Jahren 2009 bis 2018 eingeschlossen wurden. Anders als im bevölkerungsbasierten Ansatz (s. Kapitel 6) wurden neben der veränderten Studiendauer hier demzufolge auch die DCO-Fälle sowie Frauen, deren Todesursache unbekannt ist, eingeschlossen, so dass in den hier dargestellten Auswertungen insgesamt 99.140 Frauen berücksichtigt werden konnten.

7.1.4 Analysepopulationen 2 und 4: Prüfung der Übereinstimmung von Informationen zwischen Krankenkassen- und Krebsregisterdaten

Innerhalb der Analysepopulation 2 (s. Abbildung 7-1) wurde die Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus zwischen den aus den Krankenkassendaten stammenden Informationen und den aus den Krebsregisterdaten stammenden Informationen untersucht (deskriptiver Vergleich der Verteilung der kategorialen Variablen). Der Fokus lag auf diesen beiden Charakteristika, da sie im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand nicht originär vorhanden waren, d.h. indirekt anhand weiterer Informationen abgeleitet wurden. Dabei wurde zunächst eine weiter gefasste Population mit einer entsprechend größeren Fallzahl betrachtet (Analysepopulation 2). Im Anschluss daran wurde die Untersuchung der Übereinstimmung dieser Informationen analog auch in Analysepopulation 4 durchgeführt, d.h. bei Brustkrebsfällen aus dem erweiterten ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand, die während der Nachbeobachtungszeit der Emulated Target Trials (s. Kapitel 5) neu diagnostiziert wurden. Auf diese Weise konnte die Übereinstimmung auch für einen Teil der Brustkrebsfälle untersucht werden, die für die Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ relevant waren (s.

Kapitel 5.1.4.1). Die Prüfung der Übereinstimmung in Analysepopulation 4 erfolgte getrennt nach der MSP-Teilnahme Strategie, in der die Fälle aufgetreten sind (Strategien „keine MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“; s. Kapitel 5.1.2.2). Dabei wurden gemäß der Studienkohorten des Emulated Target Trial (s. Kapitel 5.1.2.1) die beiden Altersgruppen 50 bis 69 Jahre bzw. 50 bis 64 Jahre zu Baseline separat betrachtet.

7.1.5 Analysepopulationen 3 und 4: Charakterisierung der Brustkrebsfälle hinsichtlich detaillierter Tumorinformationen

In einem weiteren Schritt wurden – stratifiziert nach dem im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand vorliegenden Detektionsmodus (s. Kapitel 7.1.2.1) – die Brustkrebsfälle hinsichtlich UICC-Stadiums und Grading charakterisiert (Deskription der Verteilung der kategorialen Variablen). Die Stratifizierung nach Detektionsmodus ist nur anwendbar, wenn eine Frau zum Zeitpunkt der Diagnose auch MSP-anspruchsberechtigt ist. Deshalb wurde für diese Analysen Analysepopulation 3 verwendet (d.h. Diagnosealter 50 bis 69 Jahre; s. Abbildung 7-1). Zusätzlich wurden die Auswertungen auch in Analysepopulation 4 durchgeführt, wobei gemäß den verschiedenen Studienkohorten (s.o. und s. Kapitel 5.1.2.1) die Altersgruppen 50 bis 69 Jahre bzw. 50 bis 64 Jahre zu Baseline separat betrachtet wurden. Da die Informationen zum UICC-Stadium und Grading ausschließlich in den Krebsregisterdaten vorhanden sind, war auf diese Weise eine Charakterisierung der Brustkrebsfälle sowohl unter anspruchsberechtigten Frauen als auch innerhalb der Studienpopulation des Emulated Target Trial möglich, die tiefergehend war als diejenige basierend auf den Krankenkassendaten allein.

7.2 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Repräsentativitätsprüfung (Analysepopulation 1) gezeigt. Daran schließen sich die Ergebnisse der Prüfung der Übereinstimmung der Tumorinformationen zwischen den Datenquellen sowie der Charakterisierung der Brustkrebsfälle mit registerspezifischen Informationen an, jeweils zunächst für die Analysepopulationen 2 bzw. 3 und danach für die Analysepopulation 4.

7.2.1 Vergleich der Abgleichtreffer mit Brustkrebs mit allen Brustkrebsfällen aus NRW (Repräsentativitätsprüfung)

Tabelle 7-5 zeigt zum einen in der mittleren Spalte die (diagnostischen) Charakteristika der Frauen in der Analysepopulation 1, d.h. der Abgleichtreffer mit Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten eingeschränkt auf die Diagnosejahre 2009 bis 2018 und die Altersgruppe 45 bis 79 Jahre (n=27.824; s. Abbildung 7-1). Zum anderen zeigt Tabelle 7-5 in der rechten Spalte die (diagnostischen) Charakteristika der Frauen mit Brustkrebs aus dem erweiterten Registerdatenbestand an der Universität Münster.

Tabelle 7-5: Vergleich der Abgleichtreffer mit Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten (Analysepopulation 1) mit Brustkrebsfällen im erweiterten Registerdatenbestand an der Universität Münster.

Charakteristika	Analysepopulation 1 (n = 27.824)	Erweiterter Registerdatenbestand an der Universität Münster (n = 99.140)
Alter bei Diagnose		
Median (Q1; Q3) *[in Jahren]*	62 (53; 70)	61 (54; 67)
<50 Jahre	3.259 (11,7 %)	7.791 (7,9 %)
50 bis 59 Jahre	8.772 (31,5 %)	36.796 (37,1 %)
60 bis 69 Jahre	8.637 (31,0 %)	40.694 (41,1 %)
70 bis 79 Jahre	7.156 (25,7 %)	13.859 (14,0 %)
Diagnosejahre		
2009	2.890 (10,4 %)	9.904 (10,0 %)
2010	2.845 (10,2 %)	9.855 (9,9 %)
2011	2.855 (10,3 %)	10.011 (10,1 %)
2012	2.793 (10,0 %)	10.160 (10,3 %)
2013	2.848 (10,2 %)	10.190 (10,3 %)
2014	2.754 (9,9 %)	9.899 (10,0 %)
2015	2.650 (9,5 %)	9.784 (9,9 %)
2016	2.710 (9,7 %)	9.950 (10,0 %)
2017	2.749 (9,9 %)	9.644 (9,7 %)
2018	2.730 (9,8 %)	9.743 (9,8 %)
Sterbefälle	7.105 (25,5 %)	20.164 (20,3 %)
DCO-Fall	659 (2,4 %)	2.232 (2,3 %)
TNM-Klassifikation*		
T (Tumorgröße)†		
Tis	54 (0,2 %)	145 (0,2 %)
T1	13.289 (59,2 %)	47.777 (60,9 %)
T2	7.266 (32,4 %)	24.293 (31,0 %)
T3	1.039 (4,6 %)	3.407 (4,3 %)
T4	805 (3,6 %)	2.866 (3,7 %)
T-Stadium fehlend‡	5.371 (19,3 %)	20.652 (20,8 %)
N (Nodalstatus)†		
N0	15.132 (65,1 %)	51.613 (68,0 %)
N1	5.727 (24,6 %)	17.217 (22,7 %)
N2	1.584 (6,8 %)	4.278 (5,6 %)
N3	817 (3,5 %)	2.748 (3,6 %)
N-Stadium fehlend‡	4.564 (16,4 %)	23.284 (23,5 %)

Charakteristika	Analysepopulation 1 (n = 27.824)	Erweiterter Register-datenbestand an der Universität Münster (n = 99.140)
M (Metastasen)[†]		
M0	19.905 (91,3 %)	58.076 (94,5 %)
M1	1.900 (8,7 %)	3.384 (5,5 %)
M-Stadium fehlend[‡]	6.019 (21,6 %)	37.680 (38,0 %)
Grading[§]		
Gut differenziert	3.361 (12,1 %)	11.947 (12,1 %)
Mäßig differenziert	14.734 (53,0 %)	52.181 (52,6 %)
Schlecht differenziert	7.464 (26,8 %)	26.922 (27,2 %)
Undifferenziert/anaplastisch	43 (0,2 %)	143 (0,1 %)
Fehlend/nicht zuordenbar	2.222 (8,0 %)	7,947 (8,0 %)
Rezeptorstatus[†]		
HR positiv, HER2 negativ	10.014 (75,4 %)	35.630 (75,4 %)
HR positiv, HER2 positiv	1.330 (10,0 %)	4.457 (9,4 %)
HR negativ, HER2 positiv	488 (3,7 %)	1.796 (3,8 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	1.445 (10,9 %)	5.343 (11,3 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus[†,¶]	11.344 (85,4 %)	40.087 (84,9 %)
Rezeptorstatus fehlend[‡]	14.547 (52,3 %)	51.914 (52,4 %)

DCO = „Death Certificate Only" (Sterbefälle, die dem Krebsregister nur durch die Todesbescheinigung bekannt sind, ohne dass eine Inzidenzmeldung vorausgegangen ist.)
Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
HR = Hormonrezeptorstatus | HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
Q1; Q3 = 25 % Quantil und 75 % Quantil
* TNM-Klassifikation = umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung.
[†] Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
[‡] Prozentualer Anteil von n Frauen.
[§] Abweichend zu Kapitel 6 wurden hier zu Vergleichbarkeit der Datenbestände andere Klassifikationen ausgewählt.
[¶] „HR positiv, HER2 negativ" oder „HR positiv, HER2 positiv"

Der Anteil in der Altersgruppe der 70- bis 79-jährigen Frauen war in der Analysepopulation 1 um 12 Prozentpunkte höher als im erweiterten Registerdatenbestand (25,7 % vs. 14,0 %). Auch der Anteil Sterbefälle war in der Analysepopulation 1 um fünf Prozentpunkte höher als im erweiterten Registerdatenbestand (25,5 % vs. 20,3 %). Die Verteilung der Tumorgröße (T-Stadium) war in beiden Populationen sehr ähnlich. Gemäß N-Stadium war in der Analysepopulation 1 bei 34,9 % der Frauen mindestens ein Lymphknoten befallen vs. 32,0 % im erweiterten Registerdatenbestand. Der Anteil der Brustkrebsfälle mit Fernmetastasen bei Diagnose (M-Stadium „M1") lag in der Analysepopulation 1 bei 8,7 % und im erweiterten Registerdatenbestand bei 5,5 %. Die Unterschiede in den einzelnen Ausprägungen des Gradings (Differenzierungsgrad des Tumors) betrugen weniger als einen Prozentpunkt. Der Anteil der Brustkrebsfälle mit einem „HR positiv/ HER2 negativen" Rezeptorstatus betrug jeweils 75,4 %, und derjenige mit einem „HR negativ/ HER2 negativen (triple negativ)" Rezeptorstatus 10,9 % bzw. 11,3 %.

7.2.2 Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus in der Analysepopulation 2

Tabelle 7-6 zeigt den Vergleich der Informationen zum Stadium bei Diagnose und dem Rezeptorstatus zum einen aus den Krankenkassendaten und zum anderen aus den Registerdaten in der Analysepopulation 2 (s. Abbildung 7-1). Die Brustkrebsfälle waren bei Diagnose gemäß den Informationen der jeweiligen Datenquelle im Median 61 Jahre alt. Der Anteil der Frauen mit Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen war gemäß den Informationen aus den Krankenkassendaten niedriger als gemäß den Informationen aus den Krebsregisterdaten (17,2 % vs. 27,1 %); beim Anteil mit Fernmetastasen war dies umgekehrt (8,4 % vs. 6,2 %). Hinsichtlich der Klassifikation des Rezeptorstatus war die Verteilung in beiden Datenquellen ähnlich. Auf die Kategorie „HR positiv, HER2 negativ" entfiel in beiden Datenquellen der größte Anteil (71,3 % gemäß Krankenkassendaten vs. 74,8 % gemäß Registerdaten). Die Kategorie „HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)" betrug 12,7 % (Krankenkassendaten) bzw. 11,7 % (Krebsregisterdaten).

Tabelle 7-6: Informationen zum Stadium bei Diagnose und zum Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 2 (n=19.044).

Charakteristika der Analysepopulation 2	Informationen aus Krankenkassendaten	Informationen aus Krebsregisterdaten
Alter bei Diagnose* *[in Jahren]*	61 (51; 70)	61 (51; 70)
Stadium†		
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	14.184 (74,5 %)	11.616 (66,8 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	3.268 (17,2 %)	4.708 (27,1 %)
Fernmetastasen	1.592 (8,4 %)	1.077 (6,2 %)
Stadium fehlend‡	N/A	1.643 (8,6 %)
Rezeptorstatus†		
HR positiv, HER2 negativ	13.582 (71,3 %)	7.579 (74,8 %)
HR positiv, HER2 positiv	2.217 (11,6 %)	1.014 (10,0 %)
HR negativ, HER2 positiv	817 (4,3 %)	348 (3,4 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	2.428 (12,7 %)	1.185 (11,7 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus†, §	15.799 (83,0 %)	8.593 (84,9 %)
Rezeptorstatus fehlend‡	N/A	8.918 (46,8 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* Median (25 % Quantil und 75 % Quantil)
† Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
‡ Prozentualer Anteil von n Frauen.
§ HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

7.2.3 Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 3, stratifiziert nach Detektionsmodus

Tabelle 7-7 zeigt die UICC-Klassifikation und das Grading für Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 3 (Altersgruppe von 50 bis 69 Jahre; s. Abbildung 7-1), stratifiziert nach Detektionsmodus.

Tabelle 7-7: UICC-Klassifikation und Grading in der Analysepopulation 3 (Altersgruppe 50 bis 69 Jahre; n=11.058), stratifiziert nach Detektionsmodus.

Charakteristika der Analysepopulation 3	Im Screening entdeckt (n=5.435)	Im Intervall entdeckt (Intervallkarzinom) (n=1.895)	Weder im Screening noch im [regulären] Intervall entdeckt (n=3.728)
Alter bei Diagnose* *[in Jahren]*	61 (55; 65)	60 (54; 66)	58 (53; 64)
UICC-Klassifikation[†, ‡]			
Stadium 0	2 (0,0 %)	3 (0,2 %)	1 (0,0 %)
Stadium IA	3.480 (65,5 %)	698 (42,9 %)	1.185 (37,0 %)
Stadium IIA	1.230 (23,1 %)	497 (30,5 %)	957 (29,9 %)
Stadium IIB	266 (5,0 %)	171 (10,5 %)	366 (11,4 %)
Stadium IIIA	155 (2,9 %)	116 (7,1 %)	240 (7,5 %)
Stadium IIIB	11 (0,2 %)	17 (1,0 %)	60 (1,9 %)
Stadium IIIC	54 (1,0 %)	28 (1,7 %)	83 (2,6 %)
Stadium IV	119 (2,2 %)	98 (6,0 %)	311 (9,7 %)
UICC-Stadium fehlend oder nicht zuordenbar[§]	118 (2,2 %)	267 (14,0 %)	525 (14,1 %)
Grading[‡]			
Gut differenziert	1.045 (19,5 %)	211 (11,5 %)	446 (12,4 %)
Mäßig differenziert	3.178 (59,3 %)	1.004 (54,9 %)	1.989 (55,3 %)
Schlecht differenziert	1.128 (21,0 %)	608 (33,3 %)	1.155 (32,1 %)
Undifferenziert/anaplastisch	9 (0,2 %)	5 (0,3 %)	5 (0,1 %)
Grading fehlend oder nicht zuordenbar[§]	75 (1,4 %)	67 (3,5 %)	133 (3,6 %)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
[*] Median (25 % Quantil und 75 % Quantil)
[†] UICC-Klassifikation = Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).
[‡] Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
[§] Prozentualer Anteil von n Frauen.

Der Anteil mit UICC-Stadium IV (charakterisiert durch das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose, unabhängig von der Primärtumorgröße und dem Lymphknotenbefall) war bei Brustkrebsfällen, die im Screening entdeckt wurden, am niedrigsten (2,2 % vs. 6,0 % bei Intervallkarzinomen und 9,7 % bei Brustkrebsfällen, die weder im Screening entdeckt wurden, noch im [regulären] Intervall aufgetreten waren). Der Anteil mit UICC-Stadium IA (charakterisiert durch T1-Tumoren ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasen bei Diagnose) war bei den im Screening entdeckten

Brustkrebsfällen am höchsten (65,5 % vs. 42,9 % bei Intervallkarzinomen und 37,0 % bei Brustkrebsfällen, die weder im Screening entdeckt wurden, noch im [regulären] Intervall aufgetreten sind). Fehlende Informationen zum Stadium lagen am seltensten bei Brustkrebsfällen vor, die im Screening entdeckt wurden (2,2 % vs. 14,0 % bei Intervallkarzinomen und bei Brustkrebsfällen, die weder im Screening entdeckt wurden, noch im [regulären] Intervall aufgetreten sind). In Bezug auf das Grading waren „gut differenzierte" Tumoren häufiger bei Brustkrebsfällen, die im Screening entdeckt wurden (19,5 % vs. 11,5 % bzw. 12,4 % bei Intervallkarzinomen bzw. Brustkrebsfällen, die weder im Screening entdeckt wurden, noch im [regulären] Intervall aufgetreten sind). „Schlecht differenzierte" Tumoren waren seltener bei Brustkrebsfällen, die im Screening entdeckt wurden (21,0 % vs. 33,3 % bei Intervallkarzinomen und 32,1 % bei Brustkrebsfällen, die weder im Screening entdeckt wurden, noch im [regulären] Intervall aufgetreten sind).

7.2.4 Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus bei Brustkrebsfällen in Analysepopulation 4

Tabelle 7-8 zeigt den Vergleich der Informationen zum Stadium bei Diagnose und dem Rezeptorstatus zum einen aus den Krankenkassendaten und zum anderen aus den Krebsregisterdaten bei Brustkrebsfällen in der Analysepopulation 4.

In beiden Datenquellen war der Anteil mit Fernmetastasen bei Diagnose in der Strategie „keine MSP-Teilnahme" höher als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (Krankenkassendaten: 15,1 % vs. 6,6 %; Krebsregisterdaten: 12,7 % vs. 4,2 %). Gleiches galt für den Anteil mit Lymphknotenbefall, aber ohne Fernmetastasen (Krankenkassendaten: 24,0 % vs. 15,4 %; Krebsregisterdaten: 33,2 % vs. 24,1 %). In beiden Datenquellen war ein positiver Hormonrezeptorstatus häufiger in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme" als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme" (Krankenkassendaten: 87,6 % vs. 84,0 %; Krebsregisterdaten: 87,1 % vs. 75,9 %). Die Kategorie „HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)" war in Krankenkassendaten häufiger in der Strategie „keine MSP-Teilnahme" als in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (16,6 % vs. 9,5 %). In den Registerdaten betrug dieser Anteil für beide MSP-Teilnahme Strategien ca. 10 %. Die Ergebnisse für den Vergleich der Informationen zum Stadium bei Diagnose und dem Rezeptorstatus bei Brustkrebsfällen aus der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sind in Anhang P dargestellt.

Tabelle 7-8: Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 69-jährige Frauen zu Baseline; n=18.895).

Charakteristika der Analysepopulation 4	Keine MSP-Teilnahme (n=16.724)		Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=2.171)	
	Krankenkassendaten	Krebsregisterdaten	Krankenkassendaten	Krebsregisterdaten
Alter bei Diagnose[*] *[in Jahren]*	62 (57; 68)	62 (57; 68)	58 (53; 64)	58 (53; 64)
Stadium[†]				
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	10.180 (60,9 %)	7.809 (54,0 %)	1.692 (77,9 %)	1.487 (71,7 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	4.020 (24,0 %)	4.799 (33,2 %)	335 (15,4 %)	499 (24,1 %)
Fernmetastasen	2.524 (15,1 %)	1.842 (12,7 %)	144 (6,6 %)	88 (4,2 %)
Stadium fehlend[‡]	N/A	2.274 (13,6 %)	N/A	97 (4,5 %)
Rezeptorstatus[†]				
HR positiv, HER2 negativ	9.743 (58,3 %)	6.979 (68,6 %)	1.669 (76,9 %)	982 (79,0 %)
HR positiv, HER2 positiv	2.944 (17,6 %)	1.566 (15,4 %)	221 (10,2 %)	107 (8,6 %)
HR negativ, HER2 positiv	1.261 (7,5 %)	584 (5,7 %)	75 (3,5 %)	34 (2,7 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	2.776 (16,6 %)	1.049 (10,3 %)	206 (9,5 %)	120 (9,7 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus[†, §]	12.687 (75,9 %)	8.545 (84,0 %)	1.890 (87,1 %)	1.089 (87,6 %)
Rezeptorstatus fehlend[‡]	N/A	6.546 (39,1 %)	N/A	928 (42,7 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* Median (25 % Quantil und 75 % Quantil)
† Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
‡ Prozentualer Anteil von n Frauen.
§ HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

7.2.5 Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 4

Tabelle 7-9 zeigt die Verteilung der UICC-Klassifikation und des Gradings in der Analysepopulation 4.

Tabelle 7-9: UICC-Klassifikation und Grading bei Brustkrebsfällen in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 69-jährige Frauen zu Baseline; n=18.895).

UICC-Klassifikation der Analysepopulation 4	Keine MSP-Teilnahme (n=16.724)	Mind. einmalige MSP-Teilnahme (n=2.171)
UICC-Klassifikation*,†		
Stadium 0	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)
Stadium IA	3.889 (27,7 %)	1.125 (55,0 %)
Stadium IIA	4.548 (32,4 %)	546 (26,7 %)
Stadium IIB	1.747 (12,4 %)	137 (6,7 %)
Stadium IIIA	1.117 (8,0 %)	107 (5,2 %)
Stadium IIIB	515 (3,7 %)	7 (0,3 %)
Stadium IIIC	384 (2,7 %)	34 (1,7 %)
Stadium IV	1.842 (13,1 %)	88 (4,3 %)
UICC-Klassifikation fehlend oder nicht zuordenbar‡	2.682 (16,0 %)	126 (5,8 %)
Grading		
Gut differenziert	1.404 (8,9 %)	340 (16,1 %)
Mäßig differenziert	8.681 (54,9 %)	1.244 (59,0 %)
Schlecht differenziert	5.741 (36,3 %)	522 (24,7 %)
Undifferenziert/anaplastisch	0 (0,0 %)	4 (0,2 %)
Grading fehlend oder nicht zuordenbar‡	898 (5,4 %)	61 (2,8 %)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
* UICC-Klassifikation = Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).
† Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
‡ Prozentualer Anteil von n Frauen.

Der Anteil mit UICC-Stadium IA (charakterisiert durch T1-Tumore ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasen bei Diagnose) war niedriger in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (27,7 % vs. 55,0 % in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“). Das UICC-Stadium IV (charakterisiert durch das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose, unabhängig von der Primärtumorgröße und dem Lymphknotenbefall) war häufiger bei Brustkrebsfällen in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (13,1 % vs. 4,3 % in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“). „Gut differenzierte“ Tumoren waren seltener in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (8,9 % vs. 16,1 % in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“).

Die Ergebnisse zur UICC-Klassifikation und zum Grading bei Brustkrebsfällen aus der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline sind in Anhang Q dargestellt.

7.3 Fazit

Zu den wichtigsten Erkenntnissen aus den ansatzübergreifenden Auswertungen zählt, dass nicht nur die Krankenkassendaten, sondern auch die detaillierteren Informationen aus dem Krebsregister prognostisch deutlich günstigere Brustkrebscharakteristika bei MSP-Teilnehmerinnen als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zeigten. Dies ergaben sowohl die Auswertungen nach Detektionsmodus, als auch der Vergleich der Brustkrebsfälle, die bei MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auftraten. Die Unterschiede betrafen, wie erwartet, die Stadienverteilung und das Grading (d.h. seltener fortgeschrittene Stadien und häufiger gut differenzierte Tumore bei MSP-Teilnehmerinnen). Diese in den ansatzübergreifenden Auswertungen beobachteten prognostisch günstigeren Diagnosecharakteristika bei MSP-Teilnehmerinnen wurden ebenfalls im Rahmen der deskriptiven Analysen im kassenbasierten Ansatz beobachtet (s. Kapitel 5.2.2.1). Gemeinsam stützen diese Beobachtungen somit die Plausibilität der Ergebnisse aus den statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ (s. Kapitel 5.3 und Kapitel 8). Außerdem zeigte sich in den ansatzübergreifenden Auswertungen anhand beider Datenquellen, dass Brustkrebsfälle mit positivem Hormonrezeptorstatus häufiger bei den MSP-Teilnehmerinnen als bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zu beobachten sind, was vermutlich auf die deutlich häufigere Einnahme von menopausaler Hormontherapie bei MSP-Teilnehmerinnen zurückzuführen ist. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass dieser Gruppenunterschied bzgl. menopausaler Hormontherapie in den Analysen zum Effekt der MSP-Teilnahme durch Adjustierung ausgeglichen werden konnte (s. Kapitel 5.2.1.1). Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Einschränkung auf Frauen, die vor Baseline keine menopausale Hormontherapie einnahmen, durchgeführt (s. Kapitel 5.1.4.2).

Bei den Untersuchungen zur Repräsentativität der Brustkrebsfälle, die in die ansatzübergreifenden Auswertungen eingeschlossen wurden, in Bezug auf die Brustkrebsfälle aus Gesamt-NRW, zeigten sich Unterschiede im Alter und folglich auch in den Sterbefällen. Der höhere Anteil älterer Frauen im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass in der großen, überregional agierenden

DAK ältere Frauen überrepräsentiert sind (Marschall et al., 2019). Die Unterschiede in der Stadienverteilung gehen möglicherweise damit einher, könnten sich aber zum Teil auch darauf zurückzuführen sein, dass in den Krankenkassendaten nicht nach Diagnosezeitpunkt selektiert wurde (s. Kapitel 7.1.1). Diese Unterschiede haben aber keine Effekte auf die Validität der Ergebnisse, da alle Analysen in den verschiedenen Ansätzen Alter entweder durch Stratifizierung oder durch Adjustierung berücksichtigten und damit für mögliche Altersunterschiede korrigierten. Die weiteren in diesem Kapitel beschriebenen Auswertungen und deren Schlussfolgerungen sind von diesem Umstand zudem unberührt, da in diesen nur Brustkrebsfälle mit gleichem Diagnosezeitpunkt berücksichtigt wurden. Alle anderen Charakteristika zeigten eine gute Übereinstimmung.

Die Informationen zu den Brustkrebscharakteristika der hier genutzten Krankenkassendaten stimmen ebenfalls gut mit den angereicherten Informationen aus den Krebsregisterdaten überein. In den Krankenkassendaten war der Anteil mit Lymphknotenbefall niedriger als in den Krebsregisterdaten, wohingegen der Anteil mit Fernmetastasen höher war. Diese Unterschiede sind bereits aus früheren Studien des BIPS bekannt (Oppelt et al., 2019), wobei dies, insbesondere bei Fernmetastasen, auch auf eine Untererfassung in den Krebsregisterdaten zurückzuführen sein könnte.

Die aus den ansatzübergreifenden Auswertungen gewonnenen Erkenntnisse werden an späterer Stelle noch einmal aufgegriffen (s. Kapitel 8).

8 DISKUSSION

Nach der ausführlichen Darstellung der Ergebnisse werden diese im Folgenden kurz zusammengefasst und dann vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur zunächst ansatzspezifisch und dann ansatzübergreifend diskutiert, bevor eine abschließende Schlussfolgerung aus den Ergebnissen gezogen wird.

8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens „Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP)“ wurden im Zeitraum von Juli 2012 bis Dezember 2024 über zwei Machbarkeitsstudien und zwei Hauptstudien hinweg Datenquellen (insbesondere Krebsregisterdaten und Krankenkassendaten) erschlossen, miteinander unter Aufbau eines innovativen IT-Konzepts datenschutzkonform zusammengeführt und im Rahmen einer Strategie der konvergierenden Evidenzen ausgewertet. Hierbei wurden in zwei eigenständigen Auswertungsansätzen, die im weiteren Verlauf in einer Teilstichprobe verknüpft werden konnten, komplementäre Beobachtungstudien unter Nutzung von modernen Kausalen Inferenz-Methoden entwickelt und durchgeführt, um einen für Verzerrungen korrigierten, d.h. kausalen, Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität in Deutschland abschätzen zu können. Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudien, die sich auf eine maximale Nachbeobachtungszeit von ca. 10 Jahren beziehen, zeigten über alle Auswertungsansätze hinweg konsistent eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um etwa 20 bis 30 %. Neben den unterschiedlichen Datenquellen variierten im Rahmen der Strategie der konvergierenden Evidenzen auch die Ansätze zur Effektschätzung. Mittels Sensitivitäts-, Verzerrungs- und Subgruppenanalysen sowie über den Vergleich mehrerer Studiendesigns und Biaskorrekturmethoden wurde die Validität der Ergebnisse systematisch überprüft. Dabei zeigte sich eine große Robustheit der Ergebnisse des Ressortforschungsvorhabens über unterschiedliche Datenquellen und statistische Ansätze hinweg.

8.2 Einordnung in die Literatur

In einer Meta-Analyse der seit den 1960er Jahren durchgeführten RCTs zum Effekt des Mammographie-Screenings zeigte sich eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um etwa 20 % (Gøtzsche & Nielsen, 2011; Marmot et al., 2013). Bei der Interpretation dieses Effekts sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Zum einen ist zu bedenken, dass es sich in den RCTs in den jeweiligen primären Analysen um den Vergleich von zum MSP eingeladenen vs. nicht-eingeladenen Frauen handelt. Zum anderen variierte das Alter der eingeschlossenen Frauen zwischen 40 und 75 Jahren und in einigen RCTs wurden ausschließlich Frauen unter 50 Jahren eingeschlossen. Zusätzlich variierte die untersuchte Intervention (d.h. Mammographie allein oder Mammographie in Kombination mit Brustabtastung), die Anzahl der angebotenen Mammographien (zwei bis zehn) und die Intervalle zwischen den Mammographien (12 bis 24 Monate). Außerdem wurde in manchen RCTs nach einer gewissen Zeit den Frauen im Kontrollarm ebenfalls eine Mammographie angeboten (Marmot et al., 2013). Unter ausschließlicher Einbeziehung von Frauen im Alter von mindestens 50 Jahren zeigte sich in einer Meta-Analyse der RCTs eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 23 % (Gøtzsche & Nielsen, 2011). Diese Effektschätzer der RCTs beziehen sich auf den sogenannten Intention-to-Screen-Effekt, d.h. den Vergleich des Effekts der eingeladenen und nicht-eingeladenen Frauen, unabhängig vom tatsächlichen Teilnahmeverhalten der Frauen. Dieser Effekt hängt somit maßgeblich vom Ausmaß der tatsächlichen Teilnahme im Interventionsarm ab (zusätzlich zu möglichen Kontaminationseffekten, also „grauem Screening“ im Kontrollarm), wobei die Inanspruchnahme der Mammographie in den RCTs generell relativ hoch war (65 bis 88 %; Marmot et al., 2013). Trotzdem ist beim Vergleich der RCT-Ergebnisse mit den Ergebnissen des bevölkerungs- und kassenbasierten Ansatzes zu bedenken, dass sich letztere auf den Vergleich der Mortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (bzw. im bevölkerungsbasierten Ansatz Frauen, die zumindest zu Baseline nicht teilgenommen haben) beziehen, was einer Inanspruchnahme des Mammographie-Screenings von 100 % zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Interventionsarm entsprechen würde.

Einer der in die Meta-Analysen eingehenden RCTs, der UK Age Trial, ist besonders hervorzuheben. In diesen RCT wurden zwar nur Frauen im Alter von 39 bis 41 Jahren eingeschlossen, d.h. eine Altersgruppe, die außerhalb der Zielgruppe des MSP in

Deutschland liegt, aber es ist. der einzige RCT, der erst in den 1990er Jahren begonnen wurde und damit am ehesten mit den zur Einführung des MSP in Deutschland bestehenden Rahmenbedingungen vergleichbar ist. In dieser Studie wurde nach 10 Jahren eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 25 % (Vergleich von eingeladenen und nicht-eingeladenen Frauen) bzw. um 34 % (Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) beobachtet (Duffy et al., 2020).

Die Frage nach dem Zeitpunkt der Durchführung der RCTs ist insofern relevant, als sich – wie bereits an anderer Stelle beschrieben – die Rahmenbedingungen für ein heute durchgeführtes MSP im Vergleich zu den Rahmenbedingungen der RCTs aus den 1970 bis 1980er Jahren deutlich verändert haben. Dies betrifft zum einen technische Fortschritte bei der Mammographie (Pisano et al., 2005), die theoretisch zu einer Wirksamkeitssteigerung des Mammographie-Screenings im Vergleich zu früheren RCTs geführt haben könnten. Zum anderen hat sich aber auch die Therapie v.a. von fortgeschrittenen Brustkrebsstadien verbessert (u.a. neoadjuvante Therapie, verbesserte Operationstechniken, zielgerichtete Therapien wie Trastuzumab; Miglietta et al., 2022; Sledge et al., 2014). Diese Veränderungen in der Therapie könnten theoretisch zu einer Wirksamkeitsminderung des Mammographie-Screenings im Vergleich zu den RCTs geführt haben, da selbst fortgeschrittene Brustkrebsstadien nun seltener zum Tod führen als zu Zeiten der RCTs. Insofern kommt der Untersuchung des Effekts des MSP unter aktuellen Bedingungen für Früherkennung und Therapie eine große Bedeutung zu, was jedoch in der Altersgruppe des schon vollständig implementierten MSP nur noch mit Beobachtungsstudien möglich ist.

Im Laufe der Jahre wurden in unterschiedlichen Ländern zahlreiche Beobachtungsstudien zum Effekt des Mammographie-Screenings durchgeführt, wobei sich der folgende Überblick auf die europäischen Beobachtungsstudien fokussiert. Insgesamt ist dabei zu beachten, dass diese Studien in Bezug auf Design und Qualität sehr heterogen sind und sich die methodischen Fortschritte hinsichtlich der Nutzung moderner Kausaler Inferenzmethoden in Beobachtungsstudien erst nach der Durchführung der meisten dieser Studien verbreitet haben. Insofern überrascht es auch nicht, dass die Bandbreite des in diesen Studien geschätzten Effekts auf die Brustkrebsmortalität sehr groß ist (Broeders et al., 2012; Zielonke et al., 2020). Für Fall-Kontroll-Studien, die für bestimmte Verzerrungsformen anfälliger als Kohortenstudien sind, zeigte sich im Vergleich von MSP-

Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 48 % (Broeders et al., 2012). Für Kohortenstudien mit dem Endpunkt inzidenzbasierter „Tod durch Brustkrebs“, die eingeladene und nicht-eingeladene Frauen verglichen, ergab sich in derselben Meta-Analyse eine Reduktion von 25 % (Broeders et al., 2012). Für den Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (bzw. je nach Analyseansatz Frauen ohne Teilnahmemöglichkeit) ergab sich aus den Kohortenstudien zur inzidenzbasierten Brustkrebsmortalität eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 38 % (Broeders et al., 2012). Zur Korrektur des Selbstselektionsbias wurde in Studien, die MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen verglichen, üblicherweise eine klassische Korrekturmethode angewendet, die Design-induzierte Verzerrungen, wie den Misalignment Bias, nicht adressieren kann (Broeders et al., 2012). Abweichend vom kassenbasierten und bevölkerungsbasierten Ansatz des Ressortforschungsvorhabens wurden in keiner der in die Meta-Analyse eingehenden Studien moderne Kausale Inferenz-Methoden verwendet.

Darüber hinaus wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die hinsichtlich ihres Designs der Kategorie „ökologische Studien“ zuzuordnen sind und damit auf aggregierten Daten basieren. Diese Art von Studien dient in der Regel der Generierung von Hypothesen. Sie eignet sich jedoch nicht zur Bestätigung von Hypothesen, d.h. in diesem Fall nicht zum Wirksamkeitsnachweis des MSP. In europäischen Trendstudien auf Basis aggregierter Daten zeigte sich ein Rückgang der Brustkrebsmortalität um 28 bis 36 % im Vergleich mit der Zeit vor der Einführung der jeweiligen MSPs (Moss et al., 2012). Speziell für Deutschland wurde, basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut, eine Studie durchgeführt, die die Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien und die Brustkrebsmortalität vor und nach Einführung des MSP beschrieb (Katalinic et al., 2020). Verglichen mit der Zeit vor Einführung des MSP waren nach Einführung des MSP die Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien und die Brustkrebsmortalität bei Frauen im für das MSP anspruchsberechtigten Alter niedriger. Die beobachteten Trends könnten jedoch zusätzlich zum kausalen Effekt der MSP-Teilnahme durch eine Reihe anderer Faktoren beeinflusst worden sein. Beispiele hierfür sind der Rückgang in der Verschreibung von menopausaler Hormontherapie (Heinig et al., 2021) welche das Risiko für Brustkrebs erhöhen kann (Chlebowski & Aragaki, 2023), oder Verbesserungen in der Brustkrebstherapie, so dass der berichtete Unterschied nicht

zwingend auf das MSP zurückzuführen ist. In Bezug auf die Brustkrebsmortalität ist außerdem zu berücksichtigen, dass diese in den meisten (auch nicht anspruchsberechtigten) Altersgruppen bereits vor Einführung des MSP rückläufig war.

8.3 Kassenbasierter Ansatz

Im kassenbasierten Ansatz zeigte sich, dass die Teilnahme am MSP zu einer deutlichen Senkung der Brustkrebsmortalität um etwa 30 % führt. Der Effekt war ausgeprägter als im bevölkerungsbasierten Ansatz, was in Anbetracht der Unterschiede zwischen den beiden Ansätzen schlüssig ist und an anderer Stelle detailliert erläutert wird (s. Kapitel 8.4). Im Folgenden werden Aspekte diskutiert, die für die Interpretation der Ergebnisse des kassenbasierten Ansatzes von Bedeutung sind. Hierzu zählen die Endpunkterfassung (s. Kapitel 8.3.1), die untersuchten Strategien (s. Kapitel 8.3.2), die Kontrolle bzw. die Vermeidung von möglichen Verzerrungen (Design-induzierte Verzerrungen, Selbstselektionsbias) einschließlich der in dem Kontext durchgeführten Sensitivitäts- und Bias-Analysen (s. Kapitel 8.3.3) sowie die ergänzenden deskriptiven Analysen (s. Kapitel 8.3.4). Die ebenfalls wichtigen Themen Repräsentativität bzw. „Tod durch andere Ursachen“ werden ansatzübergreifend in Kapitel 8.6 diskutiert. Grundsätzlich sei angemerkt, dass die Auswertungen darauf ausgerichtet waren, den Effekt einer MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität konservativ zu schätzen, d.h. eine Überschätzung des Effekts in jedem Fall zu vermeiden. Dies betraf u.a. die Endpunkterfassung sowie viele der Sensitivitätsanalysen, mit denen überprüft wurde, ob der Effekt möglicherweise überschätzt worden sein könnte (z.B. aufgrund eines Selbstselektionsbias).

8.3.1 Endpunkterfassung

Bei der Entwicklung des Todesursachenalgorithmus zur Erfassung des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“ wurde dem Erreichen einer möglichst hohen Spezifität Priorität eingeräumt, was auch gelungen ist. Grundsätzlich ist bei der Erfassung von Endpunkten eine hohe Spezifität gegenüber einer hohen Sensitivität zu bevorzugen, da es sich bei Endpunkten in der Regel um relativ seltene Ereignisse handelt (wie hier Brustkrebssterbefälle). Somit bezieht sich der prozentuale Anteil „falsch-positiv“ Klassifizierter (Personen, bei denen der Endpunkt in Wirklichkeit nicht vorliegt) auf einen deutlich

größeren Nenner als der prozentuale Anteil „falsch-negativ“ Klassifizierter (Personen, bei denen der Endpunkt in Wirklichkeit vorliegt, aber übersehen wird), d.h. eine niedrige Spezifität hat eine deutlich größere Auswirkung auf die Missklassifikation des Endpunkts als eine niedrige Sensitivität.

Wie schon in Kapitel 5.1.2.3 erläutert, war es für eine konservative Effektschätzung im kassenbasierten Ansatz zusätzlich sehr wichtig, mittels weiterer Kriterien für die Definition des Endpunkts sicherzustellen, dass sich die Brustkrebssterbefälle tatsächlich auf Frauen bezogen, deren Brustkrebserkrankung während der Nachbeobachtungszeit (inkl. Baseline) neu diagnostiziert wurde. Eine Missklassifikation von Frauen mit prävalentem Brustkrebs als inzidente Brustkrebsfälle hätte zu einer Überschätzung des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität führen können, da diese Frauen ein erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu versterben und sich gleichzeitig im Kontrollarm anreichern könnten, zumal sie in der Regel anderweitig (d.h. nicht über das MSP) diagnostisch versorgt werden. Insbesondere bei Frauen, die nicht operiert wurden oder eine Mastektomie ohne neoadjuvante Therapie hatten, konnte anhand der Krankenkassendaten nicht sicher beurteilt werden, ob es sich bei diesen Frauen um inzidente oder prävalente Fälle handelte. Aus diesem Grund war es notwendig, die Durchführung i) einer Mastektomie nach erfolgter neoadjuvanten (präoperativen) Therapie oder ii) einer brusterhaltenden Operation als Zusatzkriterien für den ursprünglich entwickelten Inzidenzalgorithmus zu definieren. Das hatte zur Folge, dass Frauen, die gar nicht operiert wurden (was insbesondere bei einem Teil der zum Diagnosezeitpunkt schon sehr fortgeschrittenen Stadien der Fall sein kann) nicht im Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ berücksichtigt wurden, wenn sie dann letztlich an Brustkrebs verstarben. Mit dieser Herangehensweise wurde der Effekt tendenziell unterschätzt, zumal Frauen mit tatsächlich inzidentem Brustkrebs, der bei Diagnose schon so weit fortgeschritten war, dass er nicht mehr operiert wurde, vermutlich tendenziell häufiger in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ (d.h. keine MSP-Teilnahme zu Baseline und in der Nachbeobachtungszeit) waren. Angesichts des Ziels, den Effekt möglichst konservativ zu schätzen, ist die Entscheidung für diese Art der Endpunkterfassung jedoch bewusst getroffen worden. Außerdem sei anzumerken, dass es vergleichsweise selten ist, dass Brustkrebs schon zum Diagnosezeitpunkt fernmetastasiert ist (Daily et al., 2021) und damit nur ein kleiner Teil der Brustkrebsmortalität auf diese Brustkrebsfälle zurückzuführen ist.

8.3.2 Untersuchte Strategien der MSP-Teilnahme

Im kassenbasierten Ansatz lag der Hauptfokus auf der Frage, ob eine mindestens einmalige MSP-Teilnahme (Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“) zu einer Senkung der Brustkrebsmortalität im Vergleich zu keiner MSP-Teilnahme (Strategie “keiner MSP-Teilnahme“) führt. Dabei konnte durch die Betrachtung unterschiedlicher Effekte (durchschnittlicher Behandlungseffekt, ATE; durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten, ATT) die Frage des Nutzens sowohl für die Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen als auch für die MSP-Teilnehmerinnen beantwortet werden. Ein großer Teil der Frauen in Deutschland nimmt nicht nur einmalig am MSP teil , d.h. der Effekt der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bezieht wiederholte MSP-Teilnahmen in der Form ein, wie es dem realen MSP-Teilnahmeverhalten in der Gruppe der Anspruchsberechtigten entspricht.

Im Auswertungskonzept für den kassenbasierten Ansatz wurde außerdem eine MSP-Teilnahme Strategie untersucht, die eine mehrmalige MSP-Teilnahme beinhaltet. Dabei wurde “mehrmals“ zunächst sehr streng definiert, d.h. um mit dieser Strategie übereinzustimmen, hätte eine Frau tatsächlich ab Studieneinschluss an jeder MSP-Runde teilnehmen müssen. Bei der Analyse zeigte sich jedoch, dass dieses MSP-Teilnahmeverhalten nur bei einem vergleichsweise kleinen und außerdem sehr selektierten Teil der Frauen beobachtet werden kann, was sowohl zu Problemen mit der statistischen Präzision als auch zu Verzerrungen geführt hätte. In den durchgeführten statistischen Analysen wurde deshalb die Strategie „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ untersucht, bei der innerhalb eines bestimmten Zeitraums eine wiederholte MSP-Teilnahme stattfinden musste (mindestens zwei MSP-Teilnahmen innerhalb von drei Screeningrunden, d.h. bis zum 17. Quartal nach dem Baselinequartal). Da dies ebenfalls auf einen Großteil der Frauen zutraf, die auch in der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ eingeschlossen waren, waren die beiden Strategien letztlich hinsichtlich der zugrundeliegenden Population sehr ähnlich.

8.3.3 Kontrolle bzw. Vermeidung von Verzerrungen

Lange Zeit wurde im wissenschaftlichen Diskurs zur Evaluation von Früherkennungsprogrammen basierend auf Beobachtungsdaten das Thema Selbstselektionsbias

(Confounding) als alleinige Verzerrungsquelle betrachtet, zumal Teilnehmende und Nicht-Teilnehmende anders als bei einem RCT nicht per Zufall den Behandlungsstrategien zugeteilt wurden. Die Kontrolle dieser Art von Verzerrung ist zwar zweifelsohne von Bedeutung und es wird im Folgenden auch ausführlich diskutiert, wie dies im kassenbasierten Ansatz gelöst wurde. Es gibt allerdings mit sogenannten Design-induzierten Verzerrungen (Misalignment Bias) eine weitere Verzerrungsform, auf die näher eingegangen werden soll. Während bei einem RCT die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Zuweisung zu den Behandlungsstrategien und der Beginn der Nachbeobachtungszeit ohne Zeitverzug aufeinander folgen, wurde in früheren Beobachtungsstudien von diesem Grundprinzip abgewichen. So wurden beispielsweise Informationen zur Inanspruchnahme aus der Nachbeobachtungszeit herangezogen, um die Zuweisung zu den Behandlungsstrategien vorzunehmen. Die große Relevanz dieser Verzerrungen, die sich aus dem sogenannten „Misalignment at Time Zero“ ergeben können, wurde erst im Zuge der Fortentwicklung der Kausalen Inferenz aus Beobachtungsdaten vollumfänglich erkannt. Sie können zu einer starken Über- oder Unterschätzung von Effekten bzw. auch zur Vortäuschung von präventiven Effekten führen (Braitmaier et al., 2025). Etwa seit dem Jahr 2016 haben sich Methoden für die praktische Anwendung etabliert, mit denen diese Art von Verzerrungen vermieden werden können, die auf dem Prinzip des Emulated Target Trials basieren (Hernán & Robins, 2016). Genau dieser Ansatz wurde im kassenbasierten Ansatz mit den gewählten Methoden (z.B. Clone Censor Weight-Ansatz, Gaber et al., 2024) konsequent verfolgt, so dass Design-induzierte Verzerrungen von Vornherein minimiert werden konnten.

Die Konzipierung und Durchführung einer Studie basierend auf dem Prinzip des Emulated Target Trials sorgt darüber hinaus insgesamt für eine durchgehend transparente Vorgehensweise sowie eine explizite Formulierung von Annahmen und deren systematische Überprüfung. Neben der Vermeidung von Design-induzierten Verzerrungen führt diese Vorgehensweise somit auch zu einem transparenten Umgang mit dem Thema Selbstselektionsbias (Confounding) aufgrund von beobachteten oder nicht-beobachteten Confoundern. Auch dies wurde im kassenbasierten Ansatz konsequent umgesetzt. Im ersten Schritt wurden die kausalen Zusammenhänge und Assoziationen zwischen MSP-Teilnahme und dem Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ systematisch aufgearbeitet, relevante Kovariablen identifiziert und direkte bzw. indirekte Informa-

tionen dazu aus den Krankenkassendaten abgeleitet (s. Kapitel 5.1.2.4). Dabei wurde auch berücksichtigt, dass Risikofaktoren von Brustkrebs nicht zwangsläufig Confounder darstellen (z.B. ist es bei reproduktiven Faktoren nicht zu erwarten, dass eine Assoziation mit der MSP-Teilnahme besteht). Um die Expositionsgruppen, d.h. die MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen hinsichtlich der beobachteten Kovariablen anzugleichen, wurden in einem zweiten Schritt Propensity Score-Verfahren (s. Kapitel 5.1.1.1 und Anhang F) angewendet. Diese kamen nicht nur zu Baseline zum Einsatz, sondern auch während der Nachbeobachtungszeit, um für zeitabhängiges Confounding zu kontrollieren. Schließlich wurden sogenannte Balance-Checks (s. Kapitel 5.2.1.1.1.2, Kapitel 5.2.1.1.2.2, Kapitel 5.2.2.1.2.2 und Anhang F) angewendet, die zeigten, dass die Angleichung der Gruppen hinsichtlich der beobachteten Kovariablen erfolgreich war.

Zusätzlich zur Kontrolle von Confounding durch beobachtete Kovariablen ist es wichtig zu überprüfen, ob sich Verzerrungen durch unbeobachtetes (residuelles) Confounding ergeben haben könnten. Ein sehr aufschlussreiches Instrument zur Überprüfung dessen sind sogenannte Negative Control Outcome-Analysen (Lipsitch et al., 2010). Im kassenbasierten Ansatz wurde diese Art von Analysen mit dem Endpunkt Darmkrebsinzidenz umgesetzt, da Darm- und Brustkrebs in ihrer Confounderstruktur ähnlich sind (s. Kapitel 5.1.4.3.1). Da eine MSP-Teilnahme keinen kausalen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko hat, wäre ein Unterschied hinsichtlich des Darmkrebsrisikos zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ein Indikator für unbeobachtetes Confounding. In den Negative Control Outcome-Analysen zeigten sich nur minimale, vermutlich zum Teil zufallsbedingte Unterschiede, so dass sich aus diesen Analysen kein Hinweis auf ein relevantes unbeobachtetes Confounding ergab. Zusätzlich wurden noch weitere Methoden eingesetzt, um die Ergebnisse hinsichtlich unbeobachtetem Confounding zu überprüfen. Zum einen war dies die Restriktion auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in der Vergangenheit, zum anderen die Restriktion auf 50- bis 54-jährige Frauen bei Baseline (s. Kapitel 5.1.4.2). Durch diese Restriktionen wurden die zu vergleichenden Gruppen von Vornherein einander deutlich ähnlicher. Dies betrifft nicht nur beobachtetes Confounding, das durch Adjustierung kontrolliert werden kann, sondern vermutlich auch unbeobachtetes Confounding. Auch in diesen Analysen zeigte sich ein deutlicher Effekt der MSP-Teilnahme auf die

Brustkrebsmortalität. Diese Sensitivitätsanalysen lieferten somit keine Hinweise darauf, dass der in den Hauptanalysen beobachtete Effekt auf unbeobachtetes Confounding zurückzuführen sein könnte. Quantitative Unterschiede in den Punktschätzern der Effektgröße zwischen den Haupt- und Sensitivitätsanalysen sollten nicht überinterpretiert werden, da die statistische Präzision der Effektschätzung in den Sensitivitätsanalysen durch die zusätzlichen Ausschlüsse (d.h. aufgrund der geringeren Fallzahl) abnahm und die Konfidenzintervalle der Effektschätzer der Hauptanalysen und der Sensitivitätsanalysen deutlich überlappten.

Schließlich wurden auch noch sogenannte Bias-Analysen für einzelne mögliche Confounder durchgeführt, und zwar für das Vorliegen einer positiven Brustkrebs-Familienanamnese sowie für Rauchen (s. Kapitel 5.1.4.3.2). Beide Merkmale können in Krankenkassendaten nur teilweise erfasst werden, sind also teilweise unbeobachtet. Gleichzeitig ist von einer Ungleichverteilung dieser Merkmale zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auszugehen, und zwar sowohl aufgrund theoretischer Überlegungen als auch (was das Rauchen betrifft) aufgrund von in den Analysen festgestellten Unterschieden in der COPD-Mortalität und Lungenkrebsinzidenz (s.u.). Diese Bias-Analysen zeigten, dass sich durch die Ungleichverteilung dieser Faktoren unter realistischen Annahmen kein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse der Hauptanalysen ergab.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass die Wirksamkeit der MSP-Teilnahme hinsichtlich der Senkung der Brustkrebsmortalität auch durch alle Sensitivitätsanalysen und Bias-Analysen durchweg bestätigt wurde. Die Belastbarkeit bzw. Robustheit der Ergebnisse wurde somit gezeigt. Ein relevanter Einfluss eines Selbstselektionsbias (Confounding) auf die Ergebnisse konnte nicht detektiert werden, auch wenn residuelles Confounding als solches nie vollständig ausgeschlossen werden kann. Design-induzierte Verzerrungen wurden durch die konsequente Verfolgung des Prinzips des Emulated Target Trial von Vornherein minimiert.

8.3.4 Ergänzende deskriptive Analysen

Deskriptive Analysen lassen zwar keine kausalen Rückschlüsse zu und sind von den Methoden der kausalen Inferenz klar zu trennen (Hernán, 2018), aber es ist dennoch

sinnvoll zu prüfen, ob die Ergebnisse von deskriptiven Analysen die Ergebnisse der kausalen Analysen stützen. Im Falle des MSP, welches eine Vorverlegung des Tumorstadiums zum Ziel hat, würde man z.B. davon ausgehen, dass sich bei Brustkrebsfällen, die im MSP erkannt wurden, eine prognostisch günstigere Stadienverteilung zeigt als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Dies haben die deskriptiven Analysen im kassenbasierten Ansatz eindeutig ergeben. Von besonderem Wert ist dabei, dass dies nicht nur basierend auf Krankenkassendaten, sondern im Rahmen der ansatzübergreifenden Auswertungen auch auf Basis von Krebsregisterdaten gezeigt werden konnte, d.h. anhand der dort vorhandenen detaillierteren Stadieninformationen und der zusätzlichen Informationen zum Grading. Im Rahmen der deskriptiven Analysen ist außerdem aufgefallen, dass im Vergleich zu den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen bei den MSP-Teilnehmerinnen häufiger ein positiver Hormonrezeptorstatus vorliegt, was tendenziell mit einer besseren Prognose einhergeht. Dies ist vermutlich auf die deutlich häufigere Einnahme von menopausaler Hormontherapie bei MSP-Teilnehmerinnen zurückzuführen. Dieser Gruppenunterschied bzgl. menopausaler Hormontherapie ist in den Analysen zum kausalen Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität durch Adjustierung ausgeglichen worden (s. Kapitel 5.2.1.1). Zusätzlich wurden in den Endpunktauswertungen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die sich auf Frauen beschränkten, die keine menopausale Hormontherapie einnahmen (s. Kapitel 8.6.2). Dabei zeigten sich konsistente Ergebnisse mit den primären Analysen, d.h. das MSP ist nicht nur bei Frauen wirksam, die eine Hormonersatztherapie einnehmen und damit häufiger eine prognostisch günstigere Brustkrebserkrankung haben.

8.3.5 Unterschiede in den Datenbeständen von BIPS und SOCIUM

Die im kassenbasierten Ansatz genutzten Datenbestände (BIPS und SOCIUM) wurden getrennt ausgewertet, da eine Zusammenführung aus Datenschutzgründen nicht möglich war. Außerdem waren beide Datenbestände hinsichtlich der verfügbaren Datensätze nicht identisch. Im ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM konnten Datenjahre von 2005 bis 2018 berücksichtigt werden. Die Vorbeobachtungszeit war damit um ein Jahr kürzer als im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand des BIPS (2004 bis 2018). Dabei waren die Ergebnisse aus den beiden Datenbeständen grundsätzlich konsistent. Die beobachteten geringfügigen Unterschiede sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf die

Unterschiede in den zur Verfügung stehenden Datenjahren zurückzuführen, zumal dies Auswirkungen auf die Erfassung der Ausschlusskriterien hatte. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Vorbeobachtungszeit im ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM um ein weiteres Jahr verkürzt (d.h. 2006 bis 2018), um die Auswirkungen unterschiedlicher Vorbeobachtungszeiträume zu untersuchen. Dabei deutete sich eine Unterschätzung des Effekts durch Verkürzung des Vorbeobachtungszeitraums an (20 % anstatt 24 % Reduktion der Brustkrebsmortalität). Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich der Effektschätzer im ZEBra-BARMER-Datenbestand bzgl. Reduktion der Brustkrebsmortalität dem Effektschätzer, der im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand des BIPS beobachtet wurde, weiter annähern würde, wenn eine längere Vorbeobachtungszeit zur Verfügung stünde. Beim Vergleich der Ergebnisse basierend auf den Datenbeständen am BIPS bzw. SOCIUM ist jedoch auch zu bedenken, dass den Ergebnissen basierend auf dem Datenbestand am SOCIUM kleinere Fallzahlen zugrunde liegen, was zu breiteren Konfidenzintervallen führt. Insofern sind auch zufallsbedingte Unterschiede als Ursache für die leichten Unterschiede in der Größe des Punktschätzers für den Effekt (24 % Reduktion der Brustkrebsmortalität basierend auf dem Datenbestand des SOCIUMs gegenüber 30 % basierend auf dem Datenbestand am BIPS) in Betracht zu ziehen. Dies trifft in besonderem Maße auf die Sensitivitätsanalysen zu, in denen die Studienpopulation auf präventionsaffine Frauen eingeschränkt wurde. Die im Punktschätzer abweichenden Ergebnisse (37 % vs. 48 % Reduktion) relativieren sich unter Berücksichtigung der breiten und zu einem relevanten Teil überlappenden Konfidenzintervalle.

8.4 Bevölkerungsbasierter Ansatz

Im bevölkerungsbasierten Ansatz zeigte sich Evidenz für eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 10 bis 34 % (Emulated Target Trial-Analyse). In der für Design-induzierte Verzerrungen deutlich anfälligeren personenzeitbasierten Kohortenanalyse ergaben sich Mortalitätsreduktionen um ca. 50 %.

8.4.1 Stärken und Schwächen

Eine wesentliche Stärke des bevölkerungsbasierten Ansatzes ist die Einbeziehung der gesamten Population des bevölkerungsreichsten deutschen Bundeslandes und die Nutzung von Daten des größten eigenständigen europäischen Krebsregisters. Eine zentrale Limitation des Ansatzes ist, dass innerhalb der zusammenführbaren Datenbestände keine Informationen zu individuellen Eigenschaften der Personen vorliegen. Auf Basis der Datengrundlage selbst ist also keine direkte Korrektur für ein potenzielles Confounding möglich. Potenzielle Unterschiede in den mit Brustkrebsmortalität assoziierten Kovariablen zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen können also nicht direkt beobachtet bzw. ausgeglichen werden. Diese können nur indirekt korrigiert werden. Aus diesem Grund wurden im bevölkerungsbasierten Ansatz unterschiedliche Korrekturansätze eingesetzt, denen jeweils individuell definierte Annahmen zugrunde lagen.

8.4.2 Einordnung der analysespezifischen Ergebnisse

Trotz der Vielzahl sich ergänzender Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz zeigten sich insgesamt konsistente Ergebnisse. Innerhalb des Spektrums der Analysen lagen jedoch relevante Unterschiede in den jeweils gemachten Annahmen vor. Im Folgenden werden diese Annahmen und die Ergebnisse vergleichend diskutiert.

8.4.2.1 Vergleich und Interpretation der Analysestrategien

Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen Analysen des bevölkerungsbasierten Ansatzes, so fällt auf, dass die größten Unterschiede jeweils zwischen den analogen Analysen des Emulated Target Trial und der personenzeitbasierten Kohortenstudie zu beobachten waren. Dies entspricht den Erwartungen, da die personenzeitbasierte Kohortenstudie anders als die Emulated Target Trial-Analyse keine Möglichkeit bietet, Design-induzierte Verzerrungen adäquat zu adressieren. Wie für andere Früherkennungsuntersuchungen in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, kann eine Nicht-Berücksichtigung dieser Verzerrungen zu relevant verzerrten Effektschätzern führen bzw. zu Schätzern, die nicht als kausale Effekte interpretiert werden können. Die Validität der Ergebnisse der Emulated Target Trial-Analyse ist deshalb als deutlich höher einzustufen

als die Validität der Ergebnisse der personenzeitbasierten Kohortenanalyse, weshalb sie als die primären Ergebnisse des bevölkerungsbasierten Ansatzes zu betrachten sind.

Es muss dabei allerdings beachtet werden, dass die Ergebnisse der Emulated Target Trial-Analyse im bevölkerungsbasierten Ansatz sich in ihrer Interpretation von den Analysen im kassenbasierten Ansatz unterscheiden. Da im bevölkerungsbasierten Ansatz, anders als im kassenbasierten Ansatz, keine individuellen Informationen zu Kovariablen vorhanden sind, ist eine balancierte Zensierung von Frauen im Verlauf eines Trials nicht möglich. Daher verbleiben Frauen, die zu Baseline dem Nicht-Screening-Arm eines jeweiligen Trials zugeordnet wurden, auch während der gesamten Nachbeobachtungszeit im Nicht-Screening-Arm dieses jeweiligen Trials, auch wenn sie im weiteren Verlauf am MSP teilnehmen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da anders als beim kassenbasierten Ansatz keine Möglichkeit bestand, für mögliche Confounder (außer dem Alter) zu korrigieren. Im kassenbasierten Ansatz werden diese Frauen bei späterer MSP-Teilnahme zensiert. Der Tatsache, dass dies kein Zufallsprozess ist, kann im kassenbasierten Ansatz durch Adjustierung bzw. Gewichtung basierend auf Confounder-Informationen über den Clone Censor Weight-Ansatz Rechnung getragen werden. Eine Zensierung im bevölkerungsbasierten Ansatz ohne die Möglichkeit einer gewichteten Korrektur würde zu verzerrten Schätzern führen. Die gewählte Strategie im bevölkerungsbasierten Ansatz wird in der Emulated Target Trial-Literatur üblicherweise als “Oberservational Analog of the Intention to Screen”-Analyse beschrieben, weil der innerhalb eines Trials einmal zugewiesene Studienarm nicht mehr gewechselt werden darf. Der Begriff ist allerdings irreführend, da unter einer Intention-to-Screen-Analyse eines RCT typischerweise eine Auswertung verstanden wird, in der Abweichungen vom Studienprotokoll, also ein Wechsel des zu Studieneinschluss zugewiesenen Studienarms möglich ist. Dem Screening-Arm zugewiesene Frauen müssen nicht zwingend am Screening teilgenommen haben und die dem Nicht-Screening-Arm zugewiesenen Frauen können im Studienverlauf (außerhalb der RCT) am Screening teilgenommen haben. Im bevölkerungsbasierten Ansatz kann nur der zweite Fall eintreten, nämlich, dass die dem Nicht-Screening-Arm zugewiesenen Frauen später doch noch am Screening teilnehmen. Die Auswertung entspricht also einer Intention-to-Screen-Analyse einer RCT mit 100 % Compliance bei Studieneinschluss, wobei es im Laufe der Nachbeobachtungszeit zu MSP-Teilnahmen im Nicht-Screening-Arm kommen kann. Es muss hierbei betont

werden, dass dies wiederum nur einzelne Trials betrifft und Frauen zum Zeitpunkt ihrer MSP-Teilnahme auch in den entsprechenden Studienarm eines späteren Trials eingeschlossen werden. Dennoch ist dadurch zu erwarten, dass der bei den bevölkerungsbasierten Emulated Target Trial-Auswertungen geschätzte Effekt kleiner ausfällt als der Effekt, der sich anhand des Vergleichs von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (wie er im kassenbasierten Ansatz geschätzt wird) ergibt.

Der im bevölkerungsbasierten Ansatz geschätzte Effekt ist in einem Großteil der Analysen (s. weitere Diskussion im Folgekapitel) ein durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den MSP-Teilnehmerinnen (sogenannter *Average Treatment Effect on the Treated*, ATT), da mittels Korrekturfaktor die Gruppe der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen den MSP-Teilnehmerinnen angenähert wird. Das bedeutet, dass aufgrund der vorhandenen Vergleichsgruppen zunächst nur geschätzt werden kann, wie stark die MSP-Teilnehmerinnen von der Teilnahme am MSP profitieren und nicht, wie stark die Gesamtgruppe der anspruchsberechtigten Frauen von einer Teilnahme profitieren würde. Um im bevölkerungsbasierten Ansatz einen durchschnittlichen Behandlungseffekt für die ganze Bevölkerung berechnen zu können (sogenannter Average Treatment Effect, ATE), muss die Annahme getroffen werden, dass zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen kein Unterschied dahingehend besteht, wie stark sie von einer Teilnahme profitieren würden. Der gemessene durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) kann dann als durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE) interpretiert. Unter dieser Annahme kann dann aus den Ergebnissen des bevölkerungsbasierten Ansatzes auch ein klassischer Intention-to-Screen-Effekt geschätzt werden, der die MSP-Teilnahmequote der gesamten anspruchsberechtigten Bevölkerung berücksichtigt. Geht man z.B. von einer MSP-Teilnahmequote von 60 % und einer relativen Risikoreduktion von 25 % (RR=0,75) aus, so könnte man als klassischen Intention-to-Screen-Effekt eine Relative Risikoreduktion von 15 % (0,6×0,25) ableiten; wäre die MSP-Teilnahmequote 80 % würde sich eine relative Risikoreduktion von 20 % (0,8×0,25) ergeben. Dies ist mit zahlreichen Annahmen verbunden, die im weiteren Verlauf der Diskussion näher besprochen werden. Eine wichtige Einschränkung ist (wie schon zuvor beschrieben), dass auch die Compliance (also das Verbleiben im zur Baseline zugeteilten Studienarm während der gesamten Nachbeobachtungszeit) im Nicht-Screening-Arm nicht bei 100 % ist. Dadurch entspricht auch der hier beispielhaft

benannte Intention-to-Screen-Effekt einem Effekt, der von einer bestehenden Möglichkeit des Zugangs zu Screening-Mammographien außerhalb des MSPs ausgeht. Der im kassenbasierten Ansatz geschätzte Effekt entspricht in der Nomenklatur der RCT-Auswertung dagegen einem Per-Protocol-Effekt, bei dem eine vollständige Compliance in beiden Studienarmen angenommen wird. Der hieraus abgeleitete Effekt ist dann erwartungsgemäß größer als die beiden für den bevölkerungsbasierten Ansatz beschriebenen Effekte.

8.4.2.2 Effekt von Korrekturfaktoren

Ein zweites auffälliges Ergebnis der Analysen des bevölkerungsbasierten Ansatzes sind deutliche Unterschiede in den altersspezifischen Effekten nach Anwendung der unterschiedlichen Korrekturfaktorvarianten, während die rohen Effekte relativ homogen über die Altersgruppen hinweg waren. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Einerseits könnte tatsächlich ein kleinerer Effekt bei Aufnahme des MSP in höherem Alter vorliegen, da Frauen dann an weniger Screeningrunden teilnehmen können als bei einer Nutzung des MSP in jüngerem Alter und somit der kumulative Effekt der MSP-Teilnahme abnimmt. Gleichzeitig gibt es aber auch Hinweise darauf, dass die Ableitung altersspezifischer Effekte ggf. zu weniger validen Ergebnissen führt als die Darstellung altersgruppenübergreifender Effekte. Grund hierfür ist, dass innerhalb der einzelnen Altersgruppen für die Korrekturfaktorenanwendung zahlreiche altersspezifische Parameter geschätzt werden müssen, die jeweils aufgrund der teilweise deutlich kleineren Fallzahlen mit deutlich größerer Unsicherheit verbunden sind. Besonders wichtig ist hierbei die altersspezifische Mortalität der historischen Kontrollkohorte, die in den jeweiligen Altersstrata mit deutlich größerer Unsicherheit verbunden ist als in der Gesamtkontrollkohorte. Zudem sind auch die über die Zeit hinweg prädizierten Mortalitätstrends altersspezifisch unterschiedlich. Dies spiegelt einerseits tatsächlich heterogene Trends über die Zeit wider, ist andererseits aber auch Ausdruck einer stärkeren Unsicherheit, was den Verlauf der longitudinalen Trends angeht. Auch wenn die zunehmende Unsicherheit über die Weite der Konfidenzintervalle abgebildet wird, ist in einer komplizierten Gesamtlage mit einer großen Anzahl von geschätzten Parametern keine klare Abgrenzung von echten altersspezifischen Effekten und Artefakten aufgrund der Art der Ableitung der Korrekturfaktoren möglich. Im Sinne einer vollständigen Analyse

werden diese Ergebnisse trotzdem berichtet, auch wenn eine kausale Interpretation der altersspezifischen Effekte nach Anwendung des Korrekturfaktors schwierig bis unmöglich bleibt. Die altersübergreifenden Effekte sind hiervon nicht betroffen; die Anwendung eines übergeordneten Korrekturfaktors statt altersspezifischer Korrekturfaktoren führt zu konsistenten Ergebnissen für die Gesamtschätzer, so dass der übergeordnete Korrekturfaktor unabhängig von den Ursachen für die beobachteten altersspezifischen Effektunterschiede als valide betrachtet werden kann.

Die geschätzten Korrekturfaktoren sind insgesamt größer als die in der Literatur berichtete Korrekurschätzer aus anderen Ländern. Dies ist einerseits auf Unterschiede in der MSP-Teilnahmequote zurückzuführen, die direkt in die Berechnung des Korrekturfaktors einfließt. Andererseits ist nicht zwingend davon auszugehen, dass sich MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen in den gleichen Charakteristika unterscheiden wie in anderen Ländern. Die im bevölkerungsbasierten Ansatz abgeleiteten Korrekturfaktoren unterscheiden sich zudem teilweise in relevantem Ausmaß voneinander. Dabei entspricht die Richtung der Abweichung in plausibler Weise den auf den jeweiligen Annahmen basierenden Erwartungen. So führt ein auf österreichischen Daten basierender Trendfaktor zu einer deutlich niedrigeren erwarteten Brustkrebsmortalität, einem deutlich höheren Korrekturfaktor und damit zu einem deutlich kleineren geschätzten Effekt des MSP. Daten aus Österreich wurden genutzt, da hier das MSP deutlich später als in Deutschland implementiert wurde, das Gesundheitssystem und die Bevölkerungsstruktur Deutschland aber sehr ähnlich sind. Bei genauer Analyse der Brustkrebsinzidenzdaten nach Einführung des MSP in Österreich (s. Abbildung 8-1) fällt allerdings auf, dass anders als erwartet hier kein Anstieg der Inzidenz nach Einführung des MSP zu beobachten ist. Der Inzidenztrend weist eher darauf hin, dass auch vor Einführung des MSP schon in relevantem Maße graues Screening stattgefunden hat. Die abgeleiteten Trends für die Brustkrebsmortalität in Österreich wären dann schon durch graues Screening beeinflusst und würden die niedrigere erwartete Mortalität und den daraus folgenden geringeren geschätzten Effekt der MSP-Teilnahme erklären.

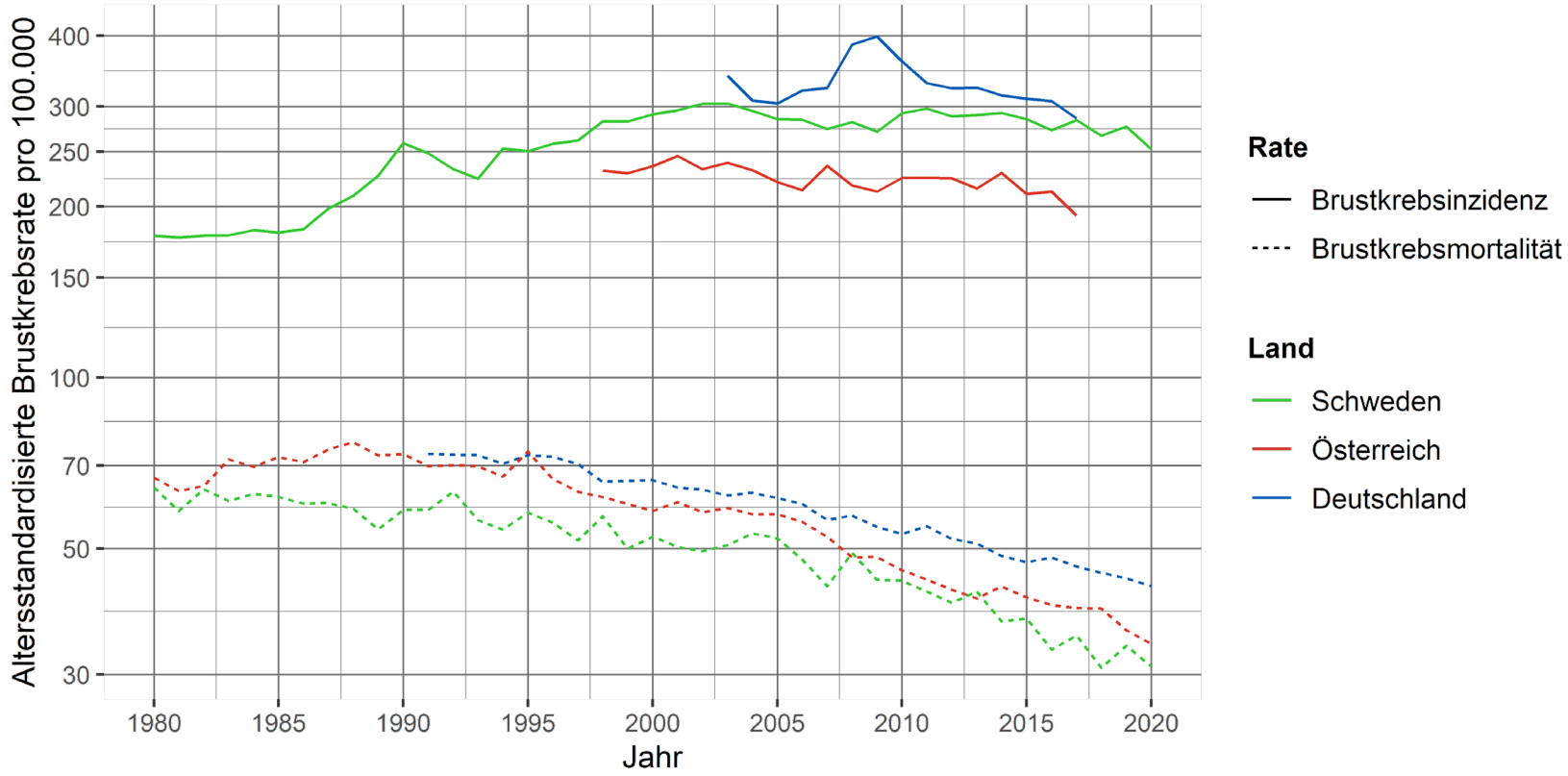


Abbildung 8-1: Altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz- und -mortalitätsraten pro 100.000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in Deutschland*, Schweden und Österreich.

* Subnationale bzw. regionale Daten.
† Die Altersstandardisierung erfolgte nach der Altersverteilung der Weltbevölkerung.
Hinweise: Die Raten sind auf einer halblogarithmischen Skala angegeben. Die Linien wurden mit dem LOESS-Regressionsalgorithmus geglättet (Bandbreite: 0,25).
Quelle: Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO)– Cancer over time. Verfügbar unter (letzter Zugriff: 30.03.2025): https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/trends?populations=752_40_276&sexes=2&types=0_1&multiple_populations=1&cancers=14&age_start=10&age_end=13&years=1980_2020

Um die Daten aus Schweden valide nutzen zu können, musste die Annahme getroffen werden, dass der Effekt des dort deutlich früher implementierten MSP über die Zeit hinweg konstant war und der longitudinale Trend in der Brustkrebsmortalität allein auf nicht MSP-assoziierte Faktoren zurückzuführen ist, die in gleicher Form und zur gleichen Zeit auch in Deutschland wirksam wurden. Für den Vergleich mit Schweden muss kritisch diskutiert werden, dass Zulassungs- und Erstattungsverfahren für neue Medikamente sich zwischen beiden Ländern deutlich unterscheiden und deshalb durchaus vorstellbar ist, dass sich auch die Auswirkungen eines MSP auf die Mortalitätstrends unterscheiden. Große Unstimmigkeiten wie bei den österreichischen Daten waren hier aber nicht zu beobachten. Von den unterschiedlichen Herangehensweisen zur Ableitung eines zeitlichen Trends für die Korrekturfaktorberechnung erscheint nach umfassender Evaluation die alleinige Nutzung von Daten aus NRW am Ende am validesten. Alle anderen Ableitungen sind jeweils mit deutlichen stärkeren Limitationen und Annahmen verbunden. Auch die Frage, bis zu welchem Zeitpunkt der jeweilige Trend fortgesetzt wird, um die erwartete Brustkrebsmortalität im Studienzeitraum vorherzusagen, war nicht trivial zu beantworten. Da für die Extrapolation des Trends die Kalenderjahre genutzt werden mussten, in denen die jeweiligen Brustkrebssterbefälle auftraten, sich die Zeitachse in den eigentlichen Analysen aber auf den Zeitpunkt der Teilnahme am MSP und der Diagnose inzidenter Brustkrebsfälle bezieht, muss hier eine Annahme getroffen werden, wie beide Zeitachsen sinnvoll verbunden werden können (und damit welche Todesfälle die für die Evaluation relevanten Jahre am besten repräsentieren). Hierfür wurden zahlreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die allerdings keinen relevanten Einfluss der getroffenen Annahmen auf die Ergebnisse zeigten. Trotz der klaren methodischen Verortung der Korrekturfaktorenanalyse im Bereich der Instrumentvariablenanalyse mussten zur vollständigen Nutzung dieses Konzepts aufgrund der Limitationen der verfügbaren Daten weitere Annahmen getroffen werden, die ebenfalls diskutiert werden müssen. So war für die historische Kontrollkohorte nur die Mortalität für einen Zeitraum von fünf Jahren verfügbar, während die eigentliche Studienbevölkerung bis zu 10 Jahre nachbeobachtet wurde. Zur Ableitung des Korrekturfaktors wurden daher für Werte, die sich aus Daten der eigentlichen Studienbevölkerung berechneten, 5-Jahres-Mortalitäten genutzt, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Der Korrekturfaktor selbst wurde dann für die Berechnung der Brustkrebsmortalität über

den gesamten Zeitraum genutzt, was mit der Annahme verbunden ist, dass der relative Effekt einer möglichen Verzerrung sich nach den ersten fünf Jahren nicht mehr relevant verändert. Dies wurde als plausible Annahme eingestuft.

Auch die verschiedenen Negative Control-Outcome-Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz sind mit Annahmen verbunden. Diese bestehen im Wesentlichen darin, dass die Verzerrungen auf dem Weg zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ denen auf dem Weg zu den Negative Control-Outcomes entsprechen. Dies wird detaillierter im Rahmen der weiteren Diskussion besprochen.

8.4.3 Fazit bevölkerungsbasierter Ansatz

Insgesamt konnten im bevölkerungsbasierten Ansatz zahlreiche komplementäre Analysen durchgeführt werden, wobei innerhalb der Emulated Target Trial-Analysen alle Ergebnisse konsistent einen Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität in der Größe von 10 bis 30 % zeigen. Eine besondere Stärke ist die Verbindung eines modernen Ansatzes zur Verhinderung des Misalignment Bias (Emulated Target Trial) mit modernen Ansätzen zur Korrektur von Confounding (Instrumentvariablenanalyse bzw. Negative Control-Outcome-Analyse). Während die Instrumentvariablenanalysen zunächst einen durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) schätzen, wird bei den Negative Control-Outcome-Analysen des bevölkerungsbasierten Ansatzes ein durchschnittlicher Behandlungseffekt (ATE) geschätzt. Der durchschnittliche Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) kann in einen durchschnittlichen Behandlungseffekt (ATE) überführt werden unter der Annahme, dass MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, wenn sie denn am MSP teilnehmen würden, in gleichem Maße vom MSP profitieren würden. Obwohl dies eine sehr starke Annahme ist, deren Plausibilität schwer zu überprüfen ist, deutet die Ähnlichkeit in den Effektgrößen zwischen den Instrumentvariablenanalysen und den Negative Control-Outcome-Analysen darauf hin, dass sie zumindest nicht unplausibel ist. Eine weitere Stärke des Ansatzes ist die Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Inzidenzdaten des LKR NRW. Auch wenn dies nicht innerhalb des Vorhabens selbst evaluiert wurde, legen Qualitätsberichte des LKR NRW eine sehr gute Abdeckung spätestens seit dem Zeitpunkt der vollständigen MSP-Implementierung in 2009 nahe.

8.5 Zusammenführung und Vergleich der Ergebnisse des kassenbasierten und des bevölkerungsbasierten Ansatzes

Sowohl im bevölkerungsbasierten als auch im kassenbasierten Ansatz konnte jeweils mit komplementären Analysekonzepten und unter Berücksichtigung zahlreicher Sensitivitätsanalysen konsistent ein mit der bisherigen Literatur vereinbarer Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität nachgewiesen werden. Diese im Rahmen einer methodischen Triangulation entstandenen konvergierenden Evidenzen sprechen für eine übergeordnete Validität des Vorhabenkonzeptes, wenngleich es im Detail Unterschiede in der Art der zu schätzenden Größen (Estimands) und der Effektgröße gibt. Die Unterschiede im Estimand beruhen auf den unterschiedlichen Möglichkeiten und Limitationen der Datenquellen, wobei sich die Unterschiede in der Effektgröße daraus gut erklären lassen. Ein zentraler Unterschied zwischen den beiden Ansätzen besteht darin, dass, wie oben beschrieben, im bevölkerungsbasierten Ansatz Frauen nach der Zuordnung zu einem Trial-Arm diesen innerhalb des Trials nicht mehr verlassen konnten, auch nicht, wenn sie initial als MSP-Nicht-Teilnehmerin galten und dann im Verlauf am MSP teilnahmen. Im Gegensatz dazu konnten diese Wechsel im kassenbasierten Ansatz berücksichtigt werden. Durch diese mögliche Vermengung der Gruppe der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit (späteren) MSP-Teilnehmerinnen ist der in der bevölkerungsbasierten Analyse zu erwartende Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität kleiner als im kassenbasierten Ansatz, was sich auch plausibel in den Ergebnissen der beiden Ansätze wiederfindet.

Anders als der bevölkerungsbasierte Ansatz, in dem aufgrund der bestehenden Datengrundlage nur eine Screeningstrategie evaluiert werden konnte, wurden im kassenbasierten Ansatz sowohl die zum bevölkerungsbasierten Ansatz analogen Strategie einer „mind. einmaligen MSP-Teilnahme“ untersucht, als auch die Strategie einer mehrmaligen (mind. zweimaligen) MSP-Teilnahme. In den Vorbereitungen dieser Analysen zeigte sich, dass die Evaluation des unverzerrten Effekts einer mehrmaligen MSP-Teilnahme mit in Deutschland verfügbaren Beobachtungsdaten aktuell nur eingeschränkt möglich ist. Die entwickelte Auswertungsstrategie musste daher auf einen Vergleich einer „mind. zweimaligen MSP-Teilnahme“ gegenüber „keiner MSP-Teilnahme“ adaptiert werden, um eine valide Effektschätzung ermöglichen zu können.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten im Detail beschrieben, weisen der bevölkerungsbasierte und der kassenbasierte Ansatz komplementäre Stärken auf. Eine wesentliche Stärke des kassenbasierten Ansatzes ist, dass umfassende direkte und indirekte Informationen zu möglichen Confoundern vorliegen und diese außerdem in hoher zeitlicher Auflösung verfügbar sind. Im Gegensatz hierzu hat der bevölkerungsbasierte Ansatz den Vorteil, dass sich die externe Validität seiner Ergebnisse aus der Datengrundlage selbst ergibt, da das gesamte Bundesland NRW abgedeckt ist. Einschränkend muss festgestellt werden, dass Informationen zu noch nicht verstorbenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ohne Krebserkrankung nur über aggregierte Daten von IT.NRW abgeleitet werden konnten, wobei auch diese Datenquelle über eine hohe Validität verfügt. Zudem kann im bevölkerungsbasierten Ansatz über die Daten des LKR NRW mit hoher Validität ein inzidenter Tumor definiert werden. Gerade die Definition inzidenter Tumore war eine Herausforderung im kassenbasierten Ansatz, was jedoch durch den Einbezug zusätzlicher Kriterien in den Inzidenzalgorithmus gelöst werden konnte (s. Kapitel 8.3.1). Die Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz sind hingegen dadurch eingeschränkt, dass keine Informationen zu möglichen Confoundern vorliegen, die genutzt werden könnten, um die vermutlich unterschiedlichen Hintergrundrisiken von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen korrigieren zu können. Dieser Einschränkung wurde durch die Anwendung verschiedener, komplementären Korrekturverfahren Rechnung getragen.

Die vielfältig verfügbaren Kovariablen im kassenbasierten Ansatz wurden genutzt, um Frauen aus der Analyse auszuschließen, die aufgrund anderer schwerer Erkrankungen in der Praxis keine Möglichkeit besitzen, am MSP teilzunehmen. Dies ist methodisch notwendig und hilfreich, da hierdurch sichergestellt wird, dass alle eingeschlossenen Frauen eine theoretische Möglichkeit besitzen, am MSP teilzunehmen (Erfüllen der sogenannten Positivitätsannahme). Ebenfalls konnten im kassenbasierten Ansatz diagnostische bzw. kurative Mammographien identifiziert und in den Ausschlusskriterien berücksichtigt werden. Beides ist im bevölkerungsbasierten Ansatz nicht möglich. Durch die Anwendung der Instrumentvariablenanalysen (Korrekturfaktoren) bzw. der Negative Control Outcome-Analysen wurden diese Aspekte jedoch per Design in der Auswertung mitberücksichtigt. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass diese strukturellen Einschränkungen sowohl in der Studienbevölkerung als auch in den externen Vergleichs-

gruppen (Korrekturfaktorenansatz) bzw. den Negative Control Outcomes in paralleler Form bestehen. Unter der Annahme, dass der Anteil an Frauen, die die Positivitätsannahme nicht erfüllen bzw. die eine diagnostische oder kurative Mammografien in Anspruch nehmen, in den Studien- und den entsprechenden Kontrollgruppen vergleichbar groß ist, war daher keine zusätzliche Korrektur der Effektschätzer nötig.

Die parallele Planung und Umsetzung beider Ansätze und deren Komplementarität veranschaulichen das große Potenzial der methodischen Triangulation im Rahmen der Strategie der konvergierenden Evidenzen. Dies unterstreicht nochmals die Robustheit der Ergebnisse und stärkt die Validität der Schlussfolgerungen des Gesamtvorhabens.

8.6 Übergeordnete Diskussionspunkte

Im Folgenden werden Punkte zusammenfassend erörtert, die über die reine Diskussion der primären Mortalitätsanalysen hinausgehen und auch weitere Überlegungen zu den Ergebnissen und Verwertungsansätzen der erarbeiteten Ergebnisse beinhalten.

8.6.1 Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“

Zum Zeitpunkt der Machbarkeitsstudien (2012 bis 2016) wurden Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen hinsichtlich des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“, der sich aus Sterbefällen aufgrund von Brustkrebs sowie aufgrund anderer Ursachen zusammensetzt, noch als Hinweis für das Ausmaß des Selbstselektionsbias (Confounding) gewertet. Erst durch die Berücksichtigung der komplexen kausalen Zusammenhänge im Rahmen der Hauptphase des Ressortforschungsvorhabens wurde festgestellt, dass dies kein geeigneter Hinweis ist und die Themen „andere Todesursachen“ und „Selbstselektionsbias“ getrennt voneinander zu betrachten sind. Es gibt viele Faktoren, deren Ungleichverteilung zwischen den Gruppen zwar zu deutlichen Unterschieden in der Häufigkeit anderer Todesursachen führen kann, die aber keinen oder nur einen minimalen kausalen Einfluss auf die Brustkrebsmortalität haben und daher die strukturellen Voraussetzungen für ein Confounding nicht erfüllen. Wie bereits in Kapitel 5.1.4.3.3 erläutert, führt diese Art der Ungleichverteilung zu einer eher konservativen Effektschätzung hinsichtlich des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“

anstatt zu einer Überschätzung, wie es bei einem Selbstselektionsbias in Form eines „Healthy Screenee Bias“ zu erwarten wäre.

So ist es beispielsweise plausibel, dass bei Frauen, die anderweitig schwer erkranken und im Verlauf auch teilweise versterben, die Teilnahme am MSP keine hohe Priorität hat (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses können diese Frauen anhand der Krankenkassendaten nicht mit absoluter Sicherheit identifiziert und ausgeschlossen werden). Die Ursachen für diese Sterbefälle sind vielfältig und – wie oben erläutert – nicht gleichzusetzen mit Confounding bzgl. des Endpunkts „Tod durch Brustkrebs“. Darüber hinaus wurde im Rahmen der weiterführenden Analysen zu anderen Todesursachen im kassenbasierten Ansatz festgestellt, dass es eine hohe Korrelation zwischen der Nicht-Inanspruchnahme des MSP und der (zu) späten Diagnosestellung bei anderen Erkrankungen gibt (s.u. und Kapitel 5.2.1.3.4), die dann häufiger zum Tod führen. Auch diese Unterschiede in der Aufsuche und Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (sogenanntes „Healthcare seeking behavior“) sind getrennt vom Thema Confounding bzgl. Brustkrebsmortalität zu betrachten, denn sie wirken sich in erster Linie auf die Häufigkeit von Sterbefällen aufgrund anderer Ursachen aus (z.B. späte Diagnosestellung und folglich oft zu später Therapiebeginn bei Vorliegen einer COPD). Mögliche Einflüsse dieser Unterschiede im „Healthcare seeking behavior“ auf die Therapietreue bei einer Brustkrebserkrankung sind zwar nicht auszuschließen, doch ist nicht davon auszugehen, dass dies bei den in den Analysen berücksichtigten Brustkrebsfällen (größtenteils mit brusterhaltender Operation, ansonsten neoadjuvante Therapie) zu entscheidenden prognostischen Unterschieden geführt hat.

Im Kontext der Diskussion zu anderen Todesursachen ist außerdem wichtig zu erwähnen, dass die Unterschiede bzgl. der Indikatoren für den Rauchstatus einer Frau, die sich zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen gezeigt haben und für die nicht vollständig kontrolliert werden kann, erhebliche Auswirkungen auf Sterbefälle durch andere Ursachen haben, während die zu erwartenden Auswirkungen auf die Brustkrebsmortalität, wenn überhaupt, sehr gering sind (s. Kapitel 5.2.1.3.3). Gleiches gilt für die beobachteten Unterschiede hinsichtlich der Bluthochdrucktherapie, die in Kombination mit den Unterschieden in der kardiovaskulären Mortalität darauf hindeuteten, dass der Anteil Frauen mit unkontrolliertem Bluthochdruck bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen höher ist als bei den MSP-Teilnehmerinnen ist.

Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurden verschiedene Negative Control Outcome-Analysen zur Korrektur für Confounding umgesetzt. Diese hatten das Ziel, den Effekt der MSP-Teilnahme auf Endpunkte zu schätzen, die nicht kausal mit dem MSP verbunden sein können, aber eine ähnliche Confounderstruktur aufweisen (anders als bspw. die Lungenkrebsmortalität, die zu einem großen Teil durch den Faktor Rauchhistorie determiniert ist). Dabei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass der gewählte Negative Control-Endpunkt nicht selbst durch ein anderes Früherkennungsprogramm veränderbar ist (wie das z.B. bei Darmkrebsmortalität der Fall wäre), da die Teilnahme an verschiedenen Früherkennungsprogrammen miteinander korreliert ist. Daher würde man auch ohne die Anwesenheit von Confounding einen nicht-kausaler Effekt der MSP-Teilnahme auf diesen Endpunkt beobachten. Anhand dieser Kriterien wurden im bevölkerungsbasierten Ansatz die Negative Control-Endpunkte Pankreas- bzw. Ovarialkarzinommortalität gewählt. Dies war möglich, da im bevölkerungsbasierten Ansatz anders als im kassenbasierten Ansatz detaillierte Informationen zu allen Todesursachen in der Gesamtpopulation verfügbar waren, und gleichzeitig notwendig, weil keinerlei Informationen zu individuellen Confoundern zur Korrektur genutzt werden konnten.

Im kassenbasierten Ansatz boten sich aufgrund der vorhandenen Datentiefe im Vergleich zum bevölkerungsbasierten Ansatz noch weitere Möglichkeiten zur Untersuchung anderer Todesursachen außer Brustkrebs, die im Sinne des Nutzens der Synergien zwischen den Ansätzen vollumfänglich ausgeschöpft wurden. So wurden beispielsweise auch Sensitivitätsanalysen für die statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“ durchgeführt, der in den Hauptanalysen um 44 bis 47 % seltener in den Strategien mit MSP-Teilnahme als in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ vorkam. Bei Restriktion auf Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vor Baseline beispielsweise reduzierte sich der Unterschied in der Häufigkeit der nicht durch Brustkrebs verursachten Sterbefälle auf 34 bis 37 %. Dies stützt die Vermutung, dass sich ein Teil des Unterschiedes in der Häufigkeit des Versterbens aufgrund anderer Ursachen auf Unterschiede im „Healthcare seeking behavior“ zurückführen lässt, das in dieser eingeschränkten Population vermutlich homogener ist als in der Gesamtpopulation. Eine vollständige Angleichung der Gruppen hinsichtlich der Ursachen von anderen schwerwiegenden Erkrankungen, die während der Nachbeobachtungszeit zum Tod führen, wäre unter dem Aspekt der Kausalen Inferenz bzgl. Brustkrebsmortalität weder erforderlich

oder sinnvoll gewesen, noch wäre es basierend auf Krankenkassendaten möglich gewesen.

Die Plausibilität der Annahme, dass sich ein Teil des Unterschieds in der Häufigkeit anderer Todesursachen durch Unterschiede im „Healthcare seeking behavior“ erklären lässt (was dazu führt, dass bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen auch andere Erkrankungen erst in einem ungünstigeren Stadium erkannt bzw. therapiert werden) wurde durch die Ergebnisse umfassender deskriptiver Analysen gestützt. Diese sind bereits ausführlich in Kapitel 5.2.1.3.4 beschrieben. Zusammenfassend unterschieden sich die Todesursachen (außer Brustkrebs) zwischen den Strategien nicht grundsätzlich. Anhand der Beispiele der Inzidenz von Lungen- und Darmkrebs, für die am BIPS bereits im Rahmen anderer Studien Algorithmen entwickelt wurden, zeigte sich, dass bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, bei denen diese Krebserkrankungen diagnostiziert wurden, der Anteil mit fortgeschrittenem Stadium bei Diagnose höher war als bei MSP-Teilnehmerinnen mit diesen Krebserkrankungen. Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede in der Stadienverteilung auch auf weitere Krebserkrankungen zutreffen, da MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ebenfalls häufiger am Pankreaskarzinom, am Ovarialkarzinom sowie an bösartigen Neubildungen ohne Angabe der Lokalisation verstarben. Neben den Krebstodesursachen waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen und unbekannte Todesursachen unter den häufigsten Todesursachen, sowohl bei den MSP-Teilnehmerinnen als auch bei den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Da Bluthochdruck ein starker Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, wurde ermittelt, wie häufig eine Bluthochdrucktherapie bei den Frauen, die an dieser Todesursache verstarben, jemals verordnet wurde. Diese Auswertungen ergaben, dass MSP-Nicht-Teilnehmerinnen eine solche Therapie seltener verordnet bekommen hatten als MSP-Teilnehmerinnen. Dies traf auch für die unbekannten Todesursachen zu. Bei den unbekannten Todesursachen ist davon auszugehen, dass es sich häufig um kardiovaskuläre Sterbefälle handelt, die zum Zeitpunkt des Todes noch nicht diagnostiziert oder therapiert wurden, so dass sie beim Kodieren der Todesursache nicht bekannt waren (z.B. fataler Herzinfarkt als Erstmanifestation einer kardiovaskulären Erkrankung). Auch bei der COPD zeigte sich, wie bereits beschrieben, dass es offenbar bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen häufiger zu einer späten Diagnosestellung und Therapie kommt, so dass es plausibel erscheint, dass die Erkrankung dann häufiger zum Tod führt. Auch alkoholbedingte Todesursachen, zu denen vermutlich ein Teil der Sterbefälle zählt,

die auf Lebererkrankungen zurückzuführen sind, waren bei MSP-Teilnehmerinnen seltener als bei MSP-Teilnehmerinnen. Hierbei ist zu beachten, dass diese Sterbefälle vermutlich bei Frauen mit einem missbräuchlichen Alkoholkonsum auftraten. Es ist vorstellbar, dass diese Gruppe von Frauen eher seltener am MSP teilnimmt (d.h. in der Strategie „keine MSP-Teilnahme“ überrepräsentiert ist). Allerdings ist zu bedenken, dass dies eine vergleichsweise kleine Bevölkerungsgruppe ist. Sie ist nicht mit der deutlich größere Gruppe von Frauen gleichzusetzen, die regelmäßig, aber nicht missbräuchlich Alkohol konsumiert. Regelmäßiger Alkoholkonsum ist zwar ein Risikofaktor für Brustkrebs (Shield et al., 2016), wird aber in Krankenkassendaten in der Regel nicht abgebildet, solange er moderat ist bzw. nicht zu Folgeerkrankungen führt. Bei Buschmann et al. (2024) zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von riskantem Alkoholkonsum zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass der Risikofaktor Alkohol als Confounder im Rahmen der Mortalitätsevaluation relevant ist.

Erwähnenswert im Kontext „Tod durch andere Ursachen“ ist auch die Tatsache, dass im kassenbasierten Ansatz neben dem totalen Effekt einer MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität auch der direkte Effekt ermittelt wurde (s. Kapitel 5.1.4.2.2). Die Schätzung des direkten Effekts basiert zwar auf der rein hypothetischen Annahme, dass das konkurrierende Ereignis „Tod durch andere Ursachen“ komplett verhindert werden kann (d.h., dass nur „Tod durch Brustkrebs“ möglich ist), eignet sich aber dafür, den Einfluss des konkurrierenden Ereignisses (also „Tod durch andere Ursachen“) auf die Ergebnisse der Evaluation der Brustkrebsmortalität abzuschätzen. Unter dem direkten Effekt ergab sich eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 39 bis 44 % (gegenüber 32 bis 34 % für den totalen Effekt). Dies erscheint plausibel, da bei der Berechnung des totalen Effekts (eine höhere Mortalität durch andere Ursachen bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen eine Unterschätzung des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität bedeutet. Dies kommt dadurch zustande, dass eine Frau, die schon an etwas anderem verstorben ist, nicht mehr an Brustkrebs versterben kann und somit der durch die MSP-Teilnahme entstehende theoretische Überlebensvorteil für diese Frau nicht mehr relevant ist. Die Betrachtung des totalen Effekts trägt somit zu einer konservativen Effektschätzung für die MSP-Teilnahme bei.

8.6.2 Repräsentativität und Generalisierbarkeit

Eine der Stärken des Ressortforschungsvorhabens liegt in der Tatsache, dass durch die komplementären Ansätze (kassenbasierter Ansatz, bevölkerungsbasierter Ansatz) das Thema Repräsentativität bereits durch den Vergleich der beiden Ansätze adressiert werden kann (s. Kapitel 8.5). Auch im bevölkerungsbasierten Ansatz, der Gesamt-NRW abdeckt, zeigte sich eine deutliche Senkung der Brustkrebsmortalität durch die MSP-Teilnahme. Dennoch wurden auch für den kassenbasierten Ansatz Analysen durchgeführt, die das Thema Repräsentativität bzw. Generalisierbarkeit adressieren.

Der ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS und der ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM decken gemeinsam 36,6 % der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren ab (s. Abbildung 3-2). Zwar gibt es gibt Unterschiede im Abdeckungsgrad, da die Abdeckung durch beide Datenbestände vor allem in den südlichen und südöstlichen Regionen Deutschlands (z.B. Bayern, Sachsen) weniger hoch ist. Dennoch sind alle geographischen Regionen Deutschlands abgebildet. Hierbei variiert der Anteil der eingeladenen Frauen, die pro Screeningrunde am MSP teilnehmen, nach Bundesland und reicht von 45 bis 56 % . Während das absolute Ausmaß der erreichbaren Senkung der Brustkrebsmortalität durch das MSP in einer bestimmten Population von der MSP-Teilnahme in dieser Population abhängt, gibt es keinen plausiblen Grund anzunehmen, dass eine MSP-Teilnahme sich in unterschiedlichen geographischen Regionen Deutschlands unterschiedlich auf die Brustkrebsmortalität auswirkt.

Die AOKen sind im kassenbasierten Ansatz unterrepräsentiert. Die Versicherten dieser Krankenkassen sind v.a. charakterisiert durch einen niedrigeren sozioökonomischen Status als in anderen Krankenkassen und damit einhergehend durch eine insgesamt höhere Morbidität. Grundsätzlich gibt es jedoch keine Hypothese oder bisherigen Hinweise, dass das MSP bei Frauen mit niedrigerem sozioökonomischem Status eine andere Wirkung zeigen könnte als bei Frauen mit einem höheren sozioökonomischen Status. Dennoch wurden aufgrund der Unterrepräsentation der AOK-Versicherten entsprechende Auswertungen durchgeführt. Ziel war es zu prüfen, ob sich Hinweise zeigen, dass die Ergebnisse des kassenbasierten Ansatzes gegebenenfalls nicht auf AOK-Versicherte übertragbar sein könnten bzw. ob sich die Ergebnisse des kassenbasierten Ansatzes grundlegend ändern würden, wenn AOK-Versicherte nicht unterrepräsentiert

wären. Hierzu wurden jeweils die Brustkrebsfälle unter den MSP-Teilnehmerinnen und den MSP-Nicht-Teilnehmerinnen zwischen den AOK-Versicherten und den Versicherten anderer Krankenkassen im Datenbestand des BIPS mittels deskriptiver Analysen charakterisiert und verglichen. Die Stadienverteilung war – wie bei den Versicherten anderer Krankenkassen – auch bei AOK-Versicherten deutlich günstiger bei MSP-Teilnehmerinnen als bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, d.h. hieraus ergab sich kein Hinweis, dass das MSP bei AOK-Versicherten weniger wirksam sein könnte als bei Versicherten anderer Krankenkassen. Gleiches gilt für die Verteilung des Rezeptorstatus als prognoserelevanter Faktor; die beobachteten und bereits diskutierten Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen stellten sich bei den AOK-Versicherten genauso dar wie bei den Versicherten anderer Krankenkassen. Die Unterschiede in der Verteilung des Bildungsstandes und der Morbidität zwischen AOK-Versicherten und den Versicherten anderer Krankenkassen waren wie erwartet. In Bezug auf die Wirksamkeit des MSP ist jedoch die Erkenntnis wichtig, dass die in den deskriptiven Analysen beobachteten Unterschiede hinsichtlich Morbidität bzw. Verhaltens-/Lebensstilfaktoren zwischen MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (für die in den statistischen Analysen zur Endpunktevaluation ohnehin kontrolliert wurde) bei AOK-Versicherten in die gleiche Richtung und insgesamt ähnlich ausgeprägt waren wie bei den Versicherten anderer Krankenkassen. Insofern ergeben sich aus hieraus keine Hinweise, dass das MSP bei AOK-Versicherten eine andere Wirksamkeit zeigen könnte als bei Versicherten anderer Krankenkassen. Insgesamt ergaben sich somit aus den Ergebnissen zur Unterrepräsentation der AOKen keine Anhaltspunkte, dass die Senkung der Brustkrebsmortalität durch die Teilnahme am MSP nicht für AOK-Versicherte gelten würde, d.h. von der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Mortalitätsevaluation ist auszugehen.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die MSP-Teilnahme unabhängig von der Krankenkassenzugehörigkeit die Brustkrebsmortalität senkt. Es ist davon auszugehen, dass dies auch auf Frauen mit einer privaten Krankenversicherung zutrifft, die im kassenbasierten Ansatz nicht vertreten waren. Etwa 10 % der deutschen Bevölkerung sind privat versichert, wobei eine private Krankenversicherung bei Frauen weniger häufig ist als bei Männern (2,8 Mio. Frauen vs. 4,3 Mio. Männer waren im Jahr 2022 privat versichert; Verband der Ersatzkassen e.V.; 2024). Diese Frauen werden genauso wie gesetzlich

Versicherte zum MSP eingeladen und haben denselben Anspruch auf das MSP inkl. Erstattung. Tendenziell nehmen privat versicherte Frauen das MSP weniger häufig in Anspruch; basierend auf Daten der NAKO Gesundheitsstudie nahmen 86,2 % der gesetzlichen Versicherten das MSP jemals in Anspruch vs. 81,3 % der privat Versicherten (Buschmann et al., 2024). Wie bereits oben erwähnt, beeinflusst die MSP-Teilnahmerate einer Population jedoch nur das absolute Ausmaß der Senkung der Brustkrebsmortalität in dieser Population, das sich in der jeweiligen Population erzielen lässt, nicht jedoch die Wirksamkeit, also die relative Effektstärke, der MSP-Teilnahme.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es aus beiden Ansätzen heraus keine Hinweise darauf gibt, dass die Schlussfolgerung einer relevanten Reduktion der Brustkrebsmortalität durch das MSP nicht auf die gesamte anspruchsberechtigte deutsche Bevölkerung generalisierbar wäre.

8.6.3 Versorgungspfade nach Diagnose

Grundsätzlich ist es das Ziel des MSP, den Diagnosezeitpunkt einer Brustkrebserkrankung durch Früherkennungsuntersuchungen vorzuverlegen und damit schon in einem prognostisch günstigeren Tumorstadium therapeutisch eingreifen zu können. Dadurch soll die Prognose einer an einem Mammakarzinom erkrankten Frau verbessert und die Brustkrebsmortalität reduziert werden.

Die Effekte eines organisierten MSP können allerdings über den Effekt der Früherkennungsuntersuchung selbst hinausgehen, wenn die Früherkennungsuntersuchung auch einen Einfluss auf die Qualität der weiteren klinischen Versorgung hat. Im Rahmen des MSP werden Frauen in Deutschland bei einem auffälligen Befund im Rahmen des MSP auch weiter abgeklärt, wodurch sie typischerweise an ein zertifiziertes Krebszentrum angebunden werden können. Dies ist für Frauen, die eine Diagnose außerhalb des MSP erhalten, weniger wahrscheinlich gegeben. Sollte eine Anbindung an ein zertifiziertes Krebszentrum kausal mit einer besseren Prognose nach einer Brustkrebsdiagnose verbunden sein, so wäre dieser Effekt auch ein Teil des kausalen Effekts der MSP-Teilnahme, sofern diese Anbindung durch die Teilnahme am MSP wahrscheinlicher wäre. In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien untersucht, ob eine Therapie in einem zertifizierten Krebszentrum mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer

leitliniengerechten Therapie und einer besseren Behandlungsqualität verbunden ist. Ein Beispiel hierfür ist die WiZen-Studie (Schoffer et al., 2022), die anhand von Krankenkassendaten der AOKen sowie einzelner KKR (Regensburg, Dresden, Erfurt und Berlin-Brandenburg) untersuchte, inwiefern Personen, die in einem zertifizierten Krebszentrum erstbehandelt wurden, eine geringere Gesamtmortalität aufweisen als Personen, die außerhalb eines zertifizierten Krebszentrums erstbehandelt wurden. Im Rahmen der WiZen-Studie wurde für die in zertifizierten Brustzentren erstbehandelten an Brustkrebs erkrankten Frauen eine um 23 % reduzierte Gesamtmortalität berichtet. Dieser Effekt wird in der WiZen-Studie kausal interpretiert und der besseren Versorgung zugeschrieben. Eine andere Erklärung für ein beobachtetes besseres Überleben in zertifizierten Krebszentren wären Charakteristika von an Brustkrebs erkrankten Frauen, die sich ggf. zwischen in und außerhalb von zertifizierten Zentren behandelten Frauen unterscheiden. Dies kann einerseits der Fall sein, wenn Frauen mit insgesamt schlechter Prognose, relevanten Vorerkrankungen, fortgeschrittenen Tumoren und geringer Remissionswahrscheinlichkeit in ihrer weiteren Versorgung eher heimatnah angebunden werden und nicht in zertifizierten Zentren weiterbehandelt werden. Andererseits ist es auch möglich, dass Frauen mit einem geringeren Gesundheitsbewusstsein oder schlechterer Gesundheitskompetenz sich aktiv weniger häufig für eine Therapie in einem zertifizierten Zentrum entscheiden und gleichzeitig auch eine geringere Therapieadhärenz zeigen. Hierfür wurde über verschiedene Kovariablen in der WiZen-Studie kontrolliert; ein residueller Bias ist allerdings nicht auszuschließen.

Mit Blick auf die im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens durchgeführten Analysen wäre ein kausaler Effekt einer Behandlung in zertifizierten Krebszentren auf die Brustkrebsmortalität Teil eines kausalen Effekts der MSP-Teilnahme, wenn die Teilnahme am MSP die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung in einem Zentrum erhöht. Eine bessere therapeutische Versorgung nach Diagnose bei MSP-Teilnehmerinnen (entweder durch eine Behandlung in einem zertifizierten Zentrum oder aus anderen Gründen) wäre aber nicht Teil des kausalen Effekts der MSP-Teilnahme, wenn sie durch individuelle gesundheitsspezifische Faktoren bedingt wäre, die sowohl die Teilnahmewahrscheinlichkeit am MSP erhöhen als auch zu einer besseren Therapie (z.B. durch höhere Adhärenz oder besserer Gesundheitskompetenz) führen würden. Dies entspräche dann einem Bias durch Selbstselektion. Für diese Faktoren wurde daher in den durchgeführten

Analysen entsprechend den Möglichkeiten der jeweiligen Datenquelle bestmöglich korrigiert, so dass das Potential für ein daraus entstehendes relevantes Confounding als gering eingestuft wird. Für mögliche zukünftige Analysen sollten innerhalb des kassenbasierten Ansatzes zertifizierte Krebszentren in Zusammenarbeit mit den die Daten zur Verfügung stellenden Krankenkassen identifiziert, damit der möglicherweise durch die weitere Versorgungsqualität erklärbare Teileffekt der MSP-Teilnahme quantifiziert werden kann.

8.6.4 Screening außerhalb des MSP (sogenanntes graues Screening)

Für die Interpretation der Ergebnisse ebenfalls relevant ist die Durchführung von Mammographien für Früherkennungszwecke außerhalb des MSP, was häufig als graues Screening bezeichnet wird. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit von Früherkennungsmaßnahmen im deutschen Gesundheitssystem besteht für Frauen mit einem Früherkennungsbedürfnis auch außerhalb des MSP die Möglichkeit, auf Eigenkosten eine Früherkennungsuntersuchung durchführen zu lassen, wenn diese nicht unter die Beschränkungen des Strahlenschutzrechts fallen (was für Ultraschalluntersuchungen und MRT-Untersuchungen nicht der Fall ist). Für Früherkennungsmammographien ist dies nach BrKrFrühErkV nicht zulässig; es ist allerdings nicht auszuschließen, dass solche Untersuchungen trotzdem durchgeführt werden. Wenn sie nicht abgerechnet werden, sind Früherkennungsuntersuchungen in den zugänglichen Datenquellen nicht abbildbar und es kann hierfür auch nicht korrigiert werden. Allerdings bestand im Ressortforschungsvorhaben auch nicht die Absicht, den Effekt der MSP-Teilnahme unter Ausklammerung des in der Realität stattfindenden grauen Screenings zu schätzen. Analysen zum Anteil der Frauen, die in der anspruchsberechtigten Altersgruppe regelmäßig diagnostische Mammographien zu Früherkennungszwecken in Anspruch nehmen, legten nahe, dass dies in Deutschland nicht in größerem Umfang geschieht, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass privat abgerechnete Leistungen nicht einbezogen werden konnten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass graues Screening im Nicht-Screening-Arm häufiger vorkommt und damit graues Screening tendenziell zu einer Unterschätzung des Effekts der MSP-Teilnahme führt.

8.6.5 Nutzen-Risiko-Abwägungen

Die innerhalb dieses Ressortforschungsvorhabens erarbeiteten Ergebnisse decken auftragsgemäß mit dem Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität nur eine der für eine vollständige Evaluation eines Früherkennungsprogramms relevanten Dimensionen ab. Sie sollten idealerweise im weiteren Verlauf für eine umfassende Nutzen-Risiko-Abwägung mit Daten zur Lebensqualität, zu Überdiagnosen, zu falsch-positiven Befunden und zu gesundheitlichen Folgen der durch das MSP generierten Strahlenexposition zusammengeführt und in einem entsprechenden Modell gegeneinander abgewogen werden. Im Anschluss könnten dann die hierdurch entstehenden Ergebnisse in einem gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Modell genutzt werden, um das MSP auf seine Kosteneffektivität zu untersuchen. Aus bestehenden Nutzen-Risiko-Abwägungen und den dort genutzten Schätzern ist ableitbar, dass bei unveränderten Schätzern für die durch das MSP kausal erklärbaren Schäden weiterhin, d.h. auch unter Einbezug der Ergebnisse des Ressortforschungsvorhabens, eine Evaluation mit einer positiven Nutzen-Risiko-Bilanz verbunden sein wird.

Die Ergebnisse des Ressortforschungsvorhabens decken einen Zeitraum von 10 Jahren nach vollständiger Implementierung des MSP (wurde Anfang 2009 abgeschlossen) ab. Dies stellt den frühestmöglichen Zeitpunkt für eine sinnhafte Evaluation des MSP bezüglich der Brustkrebsmortalität dar, da die in den Anfangsjahren eingeschlossenen Frauen 7 bis 10 Jahre Nachbeobachtungszeit aufweisen und somit der Weg von einer Diagnose bis zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ angemessen nachverfolgt werden kann. Um für eine größere Zahl an Frauen eine längere Nachbeobachtungszeit zur Verfügung haben zu können und die MSP-Teilnahme auch über seine Laufzeit hinweg auf seinen Effekt auf die Brustkrebsmortalität weiter überprüfen zu können, wären regelmäßige weitere Auswertungen über das nächste Jahrzehnt notwendig und sinnvoll. Durch die im Ressortforschungsvorhaben etablierte Methodologie und die aufgebauten Datenflüsse wäre dies sowohl im kassenbasierten Ansatz durch das Hinzufügen weiterer Datenjahre als auch im bevölkerungsbasierten Ansatz über direkte Nutzung der Daten des LKR NRW mittels des im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens entwickelten erweiterten Registerabgleichs mit deutlich geringerem Aufwand als im Ressortforschungsvorhaben selbst möglich.

8.6.6 Übertragbarkeit auf andere Früherkennungsprogramme

Das im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens entwickelte Datenfluss- und Auswertungskonzept konnte erstmals für das deutsche Gesundheitssystem zeigen, dass eine umfangreiche Evaluation eines Früherkennungsprogramms auf den Endpunkt krebsspezifische Mortalität mit Beobachtungsdaten und modernen Kausalen Inferenz-Methoden unter Zusammenführung verschiedenster Datenquellen möglich ist. Damit wurde auch die methodische Basis für eine mögliche Mortalitätsevaluation anderer Krebsfrüherkennungsprogramme in Deutschland geschaffen, an der sich diese orientieren können. Es muss allerdings betont werden, dass viele der im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens entwickelten Konzepte und Lösungsstrategien für Herausforderungen erarbeitet wurden, die nur aufgrund der Art der Implementierung des MSP entstanden sind. Eine detaillierte Planung einer späteren Evaluation eines Früherkennungsprogramms bereits vor seiner Implementierung wäre deshalb bei zukünftigen Früherkennungsprogrammen wünschenswert. Eine räumlich-zeitlich abgestufte Implementierung, z.B. mittels einer stepped-wedge cluster-randomisierten Studie, kann weiterhin als Goldstandard angesehen werden und wäre auch während der über mehrere Jahre stattfindenden Implementierungsphase des MSP in Deutschland technisch umsetzbar gewesen. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da das im Rahmen dieses Ressortforschungsvorhabens entwickelte Konzept nicht notwendigerweise ohne Abstriche auf die Evaluation zukünftiger Programme übertragbar ist.

9 SCHLUSSFOLGERUNG

Im Rahmen eines umfangreichen Ressortforschungsvorhabens wurde erstmals für Deutschland ein Datenquellen-übergreifendes Evaluationskonzept unter Berücksichtigung moderner Kausaler Inferenz-Methoden entwickelt und umgesetzt, das eine Schätzung des Effekts eines organisierten Screeningprogramms auf die krebsspezifische Mortalität ermöglicht.

Mithilfe einer Strategie der konvergierenden Evidenzen, die zahlreiche sich ergänzende Auswertungen auf Basis unterschiedlicher, zum Teil erstmals im deutschen Gesundheitssystem verknüpfter Datenquellen umfasst, konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme am deutschen MSP die Brustkrebsmortalität innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren um etwa 20 bis 30 % reduziert. Auch wenn verbleibende Verzerrungseffekte, beispielsweise durch eine nicht ganz vollständige Korrektur des Selbstselektionsbias, nicht komplett ausgeschlossen werden können, sprechen die über die verschiedene Ansätze und Annahmen konsistenten Effektschätzer für eine sehr hohe Validität der Ergebnisse.

Da sich sowohl die Therapie von Brustkrebserkrankungen kontinuierlich weiterentwickelt als auch mit weiteren methodischen Fortschritten bei der Mammographie zu rechnen ist, erscheint es sinnvoll, das im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens erarbeitete aufwändige Konzept als eine maßgebliche Basis für etwaige aktualisierte Nutzen-Risiko- und Kosten-Nutzen-Evaluationen zu nutzen. Darüber hinaus wäre auch eine Verlängerung der Nachbeobachtungszeit über die hier betrachteten ersten zehn Jahre hinaus von großem Interesse, da sich der Effekt der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität im Laufe der Zeit weiter verändern könnte.

LITERATURVERZEICHNIS

Aarts, A., Duffy, S. W., Geurts, S., Vulkan, D. P., Otten, J., Hsu, C.-Y., Chen, T., Verbeek, A., & Broeders, M. (2019). Test sensitivity of mammography and mean sojourn time over 40 years of breast cancer screening in Nijmegen (The Netherlands). *Journal of Medical Screening*, *26*(3), 147–153. https://doi.org/10.1177/0969141318814869

Abrahamsson, L., Isheden, G., Czene, K., & Humphreys, K. (2020). Continuous tumour growth models, lead time estimation and length bias in breast cancer screening studies. *Statistical Methods in Medical Research*, *29*(2), 374–395. https://doi.org/10.1177/0962280219832901

Allgood, P. C., Duffy, S. W., Kearins, O., O'Sullivan, E., Tappenden, N., Wallis, M. G., & Lawrence, G. (2011). Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancers. *British Journal of Cancer*, *104*(11), 1680–1685. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.144

Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen. (2010). *Grundsätze zum Umgang mit Forschungsdaten*. https://doi.org/10.2312/ALLIANZOA.019

Andersson, I., Aspegren, K., Janzon, L., Landberg, T., Lindholm, K., Linell, F., Ljungberg, O., Ranstam, J., & Sigfússon, B. (1988). Mammographic screening and mortality from breast cancer: The Malmö mammographic screening trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *297*(6654), 943–948. https://doi.org/10.1136/bmj.297.6654.943

Asendorf, M., Reinold, J., Schink, T., Kollhorst, B., & Haug, U. (2022). Abbildbarkeit des sozioökonomischen Status in der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank GePaRD: Beschreibung und Anwendung am Beispiel des Zusammenhangs mit Adipositas. *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*, *18*(1), Doc02. https://doi.org/10.3205/mibe000235

Austin, P. C. (2009). Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in Medicine*, *28*(25), 3083–3107. https://doi.org/10.1002/sim.3697

Bjurstam, N., Björneld, L., Duffy, S. W., Smith, T. C., Cahlin, E., Eriksson, O., Hafström, L. O., Lingaas, H., Mattsson, J., Persson, S., Rudenstam, C. M., & Säve-Söderbergh, J. (1997). The Gothenburg breast screening trial: First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*, *80*(11), 2091–2099.

BMUV. (2018). *Bekanntmachung der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 des Strahlenschutzgesetzes: Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie*.

Bokhof, B., Khil, L., Urbschat, I., Gnas, L., Hecht, G., Heidinger, O., Heindel, W., Kieschke, J., Weigel, S., & Hense, H.-W. (2018). Time trend in programme sensitivity within the German mammography screening programme in North Rhine-Westphalia and Lower Saxony. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *61*(12), 1517–1527. https://doi.org/10.1007/s00103-018-2843-7

Bordás, P., Jonsson, H., Nyström, L., & Lenner, P. (2007). Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *The Breast*, *16*(1), 47–54. https://doi.org/10.1016/j.breast.2006.05.006

Braitmaier, M., & Didelez, V. (2022). Emulierung von „target trials“ mit Real-world-Daten. *Prävention und Gesundheitsförderung*. https://doi.org/10.1007/s11553-022-00967-9

Braitmaier, M., Kollhorst, B., Heinig, M., Langner, I., Czwikla, J., Heinze, F., Buschmann, L., Minnerup, H., García-Albéniz, X., Hense, H.-W., Karch, A., Zeeb, H., Haug, U., & Didelez, V. (2022). Effectiveness of mammography screening on breast cancer mortality—A study protocol for emulation of target trials using German health claims data. *Clinical Epidemiology*, *14*, 1293–1303. https://doi.org/10.2147/CLEP.S376107

Braitmaier, M., Schwarz, S., Didelez, V., & Haug, U. (2025). Misleading and avoidably: Design-induced biases in observational studies evaluating cancer screening—the example of site-specific effectiveness of screening colonoscopy. *American Journal of Epidemiology*, kwaf069. https://doi.org/10.1093/aje/kwaf069

Braun, B., Khil, L., Tio, J., Krause-Bergmann, B., Fuhs, A., Heidinger, O., & Hense, H.-W. (2018). Differences in breast cancer characteristics by mammography screening participation or non-participation. *Deutsches Arzteblatt International*, *115*(31–32), 520–527. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0520

Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: An analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, *165*(1), 193–200. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2

Broeders, M., Moss, S., Nyström, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lynge, E., Paci, E., & EUROSCREEN Working Group. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies. *Journal of Medical Screening*, *19 Suppl 1*, 14–25. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078

Bundesamt für Justiz. (1980). *Zehntes Buch Sozialgesetzbuch—Sozialverwaltungsverfahren und Sozialdatenschutz*. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_10/BJNR114690980.html

Bundesamt für Justiz. (1989, Januar 1). *Fünftes Buch Sozialgesetzbuch—Gesetzliche Krankenversicherung*. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf

Bundesamt für Justiz. (2009). *Bundeskrebsregisterdatengesetz*. https://www.gesetze-im-internet.de/bkrg/BJNR270700009.html

Bundesgesetzblatt. (2013, April 9). *Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister*.

Bundesgesetzblatt. (2017, Juni 27). *Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung*. https://www.gesetze-im-internet.de/strlschg/__84.html

Bundesgesetzblatt. (2018a). Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung von Röntgenstrahlung zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen. *Bundesgesetzblatt Teil I*, *48*, 2660.

Bundesgesetzblatt. (2018b, November 29). *Röntgenverordnung*. https://www.buzer.de/gesetz/4307/index.htm

Bundesgesetzblatt. (2021). Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten. *Bundesgesetzblatt Teil I*, *59*, 3890.

Buschmann, L., Bonberg, N., Wellmann, J., Hense, H.-W., Haug, U., Minnerup, H., & Karch, A. (2024). *Factors associated with participation in the German mammography screening programme – an analysis based on data from the German National Cohort Study (NAKO)*. DocAbstr. 481. https://doi.org/10.3205/24gmds461

Buschmann, L., Wellmann, I., Bonberg, N., Wellmann, J., Hense, H.-W., Karch, A., & Minnerup, H. (2024). Isolating the effect of confounding from the observed survival benefit of screening participants—A methodological approach illustrated by data from the German mammography screening programme. *BMC Medicine*, *22*(1), 43. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03258-6

Chlebowski, R. T., & Aragaki, A. K. (2023). The Women's Health Initiative randomized trials of menopausal hormone therapy and breast cancer: Findings in context. *Menopause (New York, N.Y.)*, *30*(4), 454–461. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002154

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)*, *358*(9291), 1389–1399. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2

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. *Lancet (London, England)*, *394*(10204), 1159–1168. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X

Cuzick, J., Edwards, R., & Segnan, N. (1997). Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*, *16*(9), 1017–1029. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19970515)16:9<1017::AID-SIM508>3.0.CO;2-V

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*. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00909

Daily, K., Douglas, E., Romitti, P. A., & Thomas, A. (2021). Epidemiology of de novo metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, *21*(4), 302–308. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.01.017

Dawson, S. J., Duffy, S. W., Blows, F. M., Driver, K. E., Provenzano, E., LeQuesne, J., Greenberg, D. C., Pharoah, P., Caldas, C., & Wishart, G. C. (2009). Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival. *British Journal of Cancer*, *101*(8), 1338–1344. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605317

Derks, M. G. M., Bastiaannet, E., van de Water, W., de Glas, N. A., Seynaeve, C., Putter, H., Nortier, J. W. R., Rea, D., Hasenburg, A., Markopoulos, C., Dirix, L. Y., Portielje, J. E. A., van de Velde, C. J. H., & Liefers, G. J. (2018). Impact of age on breast cancer mortality and competing causes of death at 10 years follow-up in the adjuvant TEAM trial. *European Journal of Cancer*, *99*, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.04.009

Duffy, S. W., Chen, H.-H., Tabar, L., & Day, N. E. (1995). Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov Chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Statistics in Medicine*, *14*(14), 1531–1543. https://doi.org/10.1002/sim.4780141404

Duffy, S. W., Cuzick, J., Tabar, L., Vitak, B., Chen, T. H.-H., Yen, M.-F., & Smith, R. A. (2002). Correcting for non-compliance bias in case–control studies to evaluate cancer screening programmes. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics*, *51*(2), 235–243. https://doi.org/10.1111/1467-9876.00266

Duffy, S. W., Vulkan, D., Cuckle, H., Parmar, D., Sheikh, S., Smith, R. A., Evans, A., Blyuss, O., Johns, L., Ellis, I. O., Myles, J., Sasieni, P. D., & Moss, S. M. (2020). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): Final results of a randomised, controlled trial. *The Lancet. Oncology*, *21*(9), 1165–1172. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3

Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, *19*(5), 403–410. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x

Europäische Kommission. (2018). *Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat: Besserer Schutz und neue Chancen – Leitfaden der Kommission zur unmittelbaren Anwendbarkeit der Datenschutz-Grundverordnung ab 25. Mai 2018*. Amtsblatt der Europäischen Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=COM:2018:43:FIN

Europäischer Rat. (2003, Dezember 2). *Empfehlung des Rates vom 2. Dezember 2003 zur Krebsfrüherkennung (2003/878/EG)*. Amtsblatt der Europäischen Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003H0878&from=ES

Europäischer Rat. (2022, September 20). *Empfehlung des Rates zur Stärkung der Prävention durch Früherkennung: Ein neuer EU-Ansatz für das Krebsscreening, der die Empfehlung 2003/878/EG des Rates ersetzt*. Amtsblatt der Europäischen Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32022H1213%2801%29

Europäisches Parlament, & Rat der Europäischen Union. (2016, April 27). *Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)*. Amtsblatt der Europäischen Union. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32016R0679

European Commission, Joint Research Centre. (2025). *European Commission Initiative on Breast Cancer—European quality assurance scheme for breast cancer services*. https://data.europa.eu/doi/10.2760/7067385

Frisell, J., Lidbrink, E., Hellström, L., & Rutqvist, L.-E. (1997). Follow up after 11 years – update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, *45*(3), 263–270. https://doi.org/10.1023/A:1005872617944

Gaber, C. E., Ghazarian, A. A., Strassle, P. D., Ribeiro, T. B., Salas, M., Maringe, C., Garcia-Albeniz, X., Wyss, R., Du, W., & Lund, J. L. (2024). De-mystifying the clone-censor-weight method for causal research using observational data: A primer for cancer researchers. *Cancer Medicine*, *13*(23), e70461. https://doi.org/10.1002/cam4.70461

Gagnon, B., Mayo, N. E., Laurin, C., Hanley, J. A., & McDonald, N. (2006). Identification in administrative databases of women dying of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(6), 856–862. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1790

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. *Annals of Internal Medicine*, *172*(6), 381–389. https://doi.org/10.7326/M18-1199

García-Albéniz, X., Hsu, J., & Hernán, M. A. (2017). The value of explicitly emulating a target trial when using real world evidence: An application to colorectal cancer screening. *European Journal of Epidemiology*, *32*(6), 495–500. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0287-2

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2004, März 5). *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen*. https://www.g-ba.de/richtlinien/historie/162/

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2009, September 21). *Erster Evaluationsbericht vorgestellt—Mammographie-Screening-Programm erfolgreich eingeführt*. https://www.g-ba.de/downloads/34-215-310/2009-09-21-KFU-Mammo-Evaluationsbericht.pdf

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2018, Juli 19). *Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme*. https://www.g-ba.de/richtlinien/historie/1685/

Gemeinsamer Bundesausschuss. (2023). *Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme*. https://www.g-ba.de/richtlinien/104/

Gesetz- und Verordnungsblatt NRW. (2016). *Gesetz über die klinische und epidemiologische Krebsregistrierung im Land Nordrhein-Westfalen*. https://www.lexsoft.de/cgi-bin/lexsoft/justizportal_nrw.cgi?t=17212207675900219 1&sessionID=177351481012057574 56&templateID=document&source=htilist&chosenIndex=Dummy_nv_68&xid=7516552,1,20231118&highlighting=on&hlt=#hlt_ank

Gollmer, A., Link, T., & Weißenhofer, S. (2023). *Vierter Evaluationsbericht zum Österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm. Evaluationsbericht für die Jahre 2014 bis 2021*. https://jasmin.goeg.at/id/eprint/3363/1/Vierter%20Evaluationsbericht%20BKFP%202014-2021_bf.pdf

Gøtzsche, P. C., & Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD001877. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub4

Hanley, J. A., Hannigan, A., & O'Brien, K. M. (2017). Mortality reductions due to mammography screening: Contemporary population-based data. *PLOS ONE*, *12*(12), e0188947. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188947

Haug, U., & Schink, T. (2021). German Pharmacoepidemiological Research Database. In M. Sturkenboom & T. Schink (Hrsg.), *Databases for Pharmacoepidemiological Research* (S. 119–124). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51455-6_8

Heidinger, O., Batzler, W. U., Krieg, V., Weigel, S., Biesheuvel, C., Heindel, W., & Hense, H.-W. (2012). The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: Results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Deutsches Arzteblatt International*, *109*(46), 781–787. https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0781

Heinig, M., Braitmaier, M., & Haug, U. (2021). Prescribing of menopausal hormone therapy in Germany: Current status and changes between 2004 and 2016. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *30*(4), 462–471. https://doi.org/10.1002/pds.5186

Heinig, M., Heinze, F., Schwarz, S., & Haug, U. (2022). Initial and ten-year treatment patterns among 11,000 breast cancer patients undergoing breast surgery-an analysis of German claims data. *BMC Cancer*, *22*(1), 130. https://doi.org/10.1186/s12885-022-09240-w

Heinig, M., Schäfer, W., Langner, I., Zeeb, H., & Haug, U. (2023). German mammography screening program: Adherence, characteristics of (non-)participants and utilization of non-screening mammography—a longitudinal analysis. *BMC Public Health*, *23*(1), 1678. https://doi.org/10.1186/s12889-023-16589-5

Heinig, M., Schwarz, S., & Haug, U. (2021). Self-selection for mammography screening according to use of hormone replacement therapy: A systematic literature review. *Cancer Epidemiology*, *71*, 101812. https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101812

Heinze, F., Czwikla, J., Heinig, M., Langner, I., & Haug, U. (2023). German mammography screening program: Program sensitivity between 2010 and 2016 estimated based on German health claims data. *BMC Cancer*, *23*(1), 852. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11378-0

Henderson, L. M., Hubbard, R. A., Sprague, B. L., Zhu, W., & Kerlikowske, K. (2015). Increased risk of developing breast cancer after a false-positive screening mammogram. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *24*(12), 1882–1889. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0623

Hense, H.-W., Barlag, H., Bartholomäus, S., Giersiepen, K., Krähling, T., Langner, I., & Wellmann, I. (2017). *Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen Mammographie-Screening-Programm—Vorhaben 3610S40002 und 3614S40002* (S. 1–260). Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2017050314273

Hernán, M. A. (2018). The C-word: Scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data. *American Journal of Public Health*, *108*(5), 616–619. https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304337

Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *American Journal of Epidemiology*, *183*(8), 758–764. https://doi.org/10.1093/aje/kwv254

Hernán, M. A., Sauer, B. C., Hernández-Díaz, S., Platt, R., & Shrier, I. (2016). Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, *79*, 70–75. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014

Hübner, J., Katalinic, A., Waldmann, A., & Kraywinkel, K. (2020). Long-term incidence and mortality trends for breast cancer in Germany. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, *80*(6), 611–618. https://doi.org/10.1055/a-1160-5569

Hüsing, A., Quante, A. S., Chang-Claude, J., Aleksandrova, K., Kaaks, R., & Pfeiffer, R. M. (2020). Validation of two US breast cancer risk prediction models in German women. *Cancer Causes & Control: CCC*, *31*(6), 525–536. https://doi.org/10.1007/s10552-020-01272-6

International Agency for Research on Cancer, CPO Piemonte and University Hospital “Città della Salute e della Scienza”, & Mass Screening Registry/ Finnish Cancer Registry. (2017). *Cancer screening in the European Union report on the implementation of the Council recommendation on cancer screening*. https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-05/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en_0.pdf

Jansen, L., Holleczek, B., Kraywinkel, K., Weberpals, J., Schröder, C. C., Eberle, A., Emrich, K., Kajüter, H., Katalinic, 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*(9), Article 9. https://doi.org/10.3390/cancers12092419

Jöckel, K.-H., & Schuldt, K. (2022, März 3). *Audits im Zuge der Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm—Vorhaben 3619S42460*. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2022030131621

Johns, L. E., Coleman, D. A., Swerdlow, A. J., & Moss, S. M. (2017). *Effect of population breast screening on breast cancer mortality up to 2005 in England and Wales: An individual-level cohort study*. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.415

Karch, A., Buschmann, L., Minnerup, H., Czwikla, J., Heinze, F., Haug, U., Langner, I., Heinig, M., Braitmaier, M., Eppe, S., Khil, L., & Kleihues-van Tol, K. (2022). *Hauptstudie I zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm—Vorhaben 3617S42402* (S. 1–333). Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2022030131647

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. https://doi.org/10.1002/ijc.32767

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*(1), 174. https://doi.org/10.1186/s12885-020-6646-5

Kooperationsgemeinschaft Mammographie. (2021). *Jahresbericht Evaluation 2019—Deutsches Mammographie-Screening-Programm* (S. 1–56). https://admin.mammo-programm.de/assets/e0edb58a-1ced-4504-b636-22f578affe07

Kooperationsgemeinschaft Mammographie. (2024). *Jahresbericht Evaluation 2022—Deutsches Mammographie-Screening-Programm* (S. 1–57). https://admin.mammo-programm.de/assets/1e90d4c3-9097-41bb-8df4-7a983b4ec369

Kroll, L. E., Schumann, M., Hoebel, J., & Lampert, T. (2017). *Regionale Unterschiede in der Gesundheit – Entwicklung eines sozioökonomischen Deprivationsindex für Deutschland*. https://doi.org/10.25646/2573

Labrecque, J. A., & Swanson, S. A. (2024). Using counterfactual worlds to triangulate evidence in the real world. *Current Epidemiology Reports*, *11*(1), 44–53. https://doi.org/10.1007/s40471-023-00340-0

Landesbetrieb IT.NRW. (2018). *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes* (Version 2.0) [Dataset]. https://www.landesdatenbank.nrw.de/ldbnrw/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1744868250246&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-01i&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb

Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. (2022). *Datenbericht 2019—Krebs in Nordrhein-Westfalen* (S. 1–144). https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW_Datenbericht_2019.pdf

Langner, I., Krieg, V., Heidinger, O., Hense, H. W., & Zeeb, H. (2019). Anreicherung eines GKV-Datensatzes mit amtlichen Todesursachen über einen Abgleich mit dem Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen: Machbarkeitsstudie und Methodenvergleich. *Das Gesundheitswesen*, *81*(08/09), 629–635. https://doi.org/10.1055/s-0043-124669

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. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026834

Langner, I., Riedel, O., Czwikla, J., Heinze, F., Rothgang, H., Zeeb, H., & Haug, U. (2020). Linkage of routine data to other data sources in Germany: A practical example illustrating challenges and solutions. *Das Gesundheitswesen*, *82*(S 02), S117–S121. https://doi.org/10.1055/a-0999-5509

Leitlinienprogramm Onkologie, Pub. L. No. Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL 1 (2021). https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/

Li, F., Morgan ,Kari Lock, & and Zaslavsky, A. M. (2018). Balancing covariates via propensity score weighting. *Journal of the American Statistical Association*, *113*(521), 390–400. https://doi.org/10.1080/01621459.2016.1260466

Lipsitch, M., Tchetgen Tchetgen, E., & Cohen, T. (2010). Negative controls: A tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *21*(3), 383–388. https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb

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. *International Journal of Epidemiology*, *49*(3), 1032–1042. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa029

Machanavajjhala, A., Kifer, D., Gehrke, J., & Venkitasubramaniam, M. (2007). L-diversity: Privacy beyond k-anonymity. *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data*, *1*(1), 3-es. https://doi.org/10.1145/1217299.1217302

Mao, X., He, W., Humphreys, K., Eriksson, M., Holowko, N., Yang, H., Tapia, J., Hall, P., & Czene, K. (2024). Breast cancer incidence after a false-positive mammography result. *JAMA Oncology*, *10*(1), 63–70. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4519

Marmot, M. G., Altman, D. G., Cameron, D. A., Dewar, J. A., Thompson, S. G., & Wilcox, M. (2013). The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *British Journal of Cancer*, *108*(11), 2205–2240. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177

Marschall, J., Hildebrandt, S., & Nolting, H.-D. (2019). *Gesundheitsreport 2019* (28; Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung). https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/48500/data/8c644525a9a190666631cfc89faa717f/190416-download-bericht-gesundheitsreport-2019.pdf

McWilliams, L., Groves, S., Howell, S. J., & French, D. P. (2022). The impact of morbidity and disability on attendance at organized breast cancer-screening programs: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *31*(7), 1275–1283. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1386

Mehr Frauen zum Mamma-Screening bewegen. (2012, September 18). *ÄrzteZeitung*. https://www.aerztezeitung.de/Politik/Mehr-Frauen-zum-Mamma-Screening-bewegen-274391.html

Miglietta, F., Bottosso, M., Griguolo, G., Dieci, M. V., & Guarneri, V. (2022). Major advancements in metastatic breast cancer treatment: When expanding options means prolonging survival. *ESMO Open*, *7*(2), 100409. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100409

Miller, A. B., Baines, C. J., To, T., & Wall, C. (1992). Canadian national breast screening study: 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, *147*(10), 1459–1476.

Moss, S. M., Nyström, L., Jonsson, H., Paci, E., Lynge, E., Njor, S., Broeders, M., & Euroscreen Working Group. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of trend studies. *Journal of Medical Screening*, *19 Suppl 1*, 26–32. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012079

Oppelt, K. A., Luttmann, S., Kraywinkel, K., & Haug, U. (2019). Incidence of advanced colorectal cancer in Germany: Comparing claims data and cancer registry data. *BMC Medical Research Methodology*, *19*(1), 142. https://doi.org/10.1186/s12874-019-0784-y

Palshof, F. K., Mørch, L. S., Jensen, M.-B. R., Storm, H. H., Kroman, N., & Tvedskov, T. H. F. (2025). Trends in breast cancer among elderly women: Development in estrogen and HER2 subtypes in the last ten years. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *79*, 103860. https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103860

Pedersen, R. N., Esen, B. Ö., Mellemkjær, L., Christiansen, P., Ejlertsen, B., Lash, T. L., Nørgaard, M., & Cronin-Fenton, D. (2022). The incidence of breast cancer recurrence 10-32 years after primary diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*, *114*(3), 391–399. https://doi.org/10.1093/jnci/djab202

Perry, N., Broeders, M., de Wolf, C., & Törnberg, S. (2001). *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis* (3th ed). Office for Official Publ. of the Europ. Communities. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/63200286-62c7-4aba-ba8d-26e772303dd0/language-en

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). Office for Official Publ. of the Europ. Communities. https://www.referenzzentrum-berlin.de/files/tao/Docs/doc_119.pdf

Pharoah, P. D. P., Day, N. E., Duffy, S., Easton, D. F., & Ponder, B. A. J. (1997). Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, *71*(5), 800–809. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970529)71:5<800::AID-IJC18>3.0.CO;2-B

Pisano, E. D., Gatsonis, C., Hendrick, E., Yaffe, M., Baum, J. K., Acharyya, S., Conant, E. F., Fajardo, L. L., Bassett, L., D'Orsi, C., Jong, R., Rebner, M., & Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. (2005). Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *The New England Journal of Medicine*, *353*(17), 1773–1783. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052911

Pokora, R. M., Büttner, M., Schulz, A., Schuster, A. K., Merzenich, H., Teifke, A., Michal, M., Lackner, K., Münzel, T., Zeissig, S. R., Wild, P. S., Singer, S., & Wollschläger, D. (2022). Determinants of mammography screening participation–a cross-sectional analysis of the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *PLOS ONE*, *17*(10), e0275525. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275525

Riedel, O., Viebrock, J., & Haug, U. (2023). Overall survival in 92,991 colorectal cancer patients in Germany: Differences according to type of comorbidity. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *62*(12), 1931–1938. https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2282120

Robert Koch-Institut. (2014). *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“* [Report]. Robert Koch-Institut. https://doi.org/10.25646/3170

Robert-Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). (2023). *Krebs in Deutschland für 2019/2020* (14).

Robins, J. M., Hernán, M. A., & Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *11*(5), 550–560. https://doi.org/10.1097/00001648-200009000-00011

Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, *70*(1), 41–55. https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41

SAS Institute Inc. (2020). *SAS® Enterprise Guide 8.3* (Version 8.3) [Software]. Cary, NC: SAS Institute Inc. https://www.sas.com/

Schneeweiss, S. (2006). Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *15*(5), 291–303. https://doi.org/10.1002/pds.1200

Schoffer, O., Klinikhammer-Schalke, M., & Schmitt, J. (2022). WiZen-Studie: Überlebensvorteile bei Behandlung in zertifizierten Krebszentren. *Deutsches Ärzteblatt International*, 7–15. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0169

Schueler, K. M., Chu, P. W., & Smith-Bindman, R. (2008). Factors associated with mammography utilization: A systematic quantitative review of the literature. *Journal of Women's Health (2002)*, *17*(9), 1477–1498. https://doi.org/10.1089/jwh.2007.0603

Seiffert, K., Thoene, K., Eulenburg, C. Z., Behrens, S., Schmalfeldt, B., Becher, H., Chang-Claude, J., & Witzel, I. (2021). The effect of family history on screening procedures and prognosis in breast cancer patients—Results of a large population-based case-control study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, *55*, 98–104. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.008

Shen, Y., & Zelen, M. (2001). Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: Mammograms and physical examinations. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(15), 3490–3499. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.15.3490

Shield, K. D., Soerjomataram, I., & Rehm, J. (2016). Alcohol use and breast cancer: A critical review. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *40*(6), 1166–1181. https://doi.org/10.1111/acer.13071

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 Epidemiology*, *44*, 44–51. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.006

Sledge, G. W., Mamounas, E. P., Hortobagyi, G. N., Burstein, H. J., Goodwin, P. J., & Wolff, A. C. (2014). Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(19), 1979–1986. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.4139

Spix, C., Berthold, F., Hero, B., Michaelis, J., & Schilling, F. H. (2016). Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *Journal of Medical Screening*, *23*(1), 44–49. https://doi.org/10.1177/0969141315597959

Strahlenschutzkommission des BMU. (2002). *Mammographie-Screening in Deutschland: Bewertung des Strahlenrisikos. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung* (Heft 31).

Tabàr, L., Fagerberg, G., Duffy, S. W., Day, N. E., Gad, A., & Gröntoft, O. (1992). Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiologic Clinics of North America*, *30*(1), 187–210.

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. https://doi.org/10.1007/s10654-019-00570-x

Verband der Ersatzkassen e.V. (2024). *Vdek-Basisdaten des Gesundheitswesens in Deutschland* (S. 1–68). https://www.vdek.com/presse/daten/_jcr_content/par/publicationelement_1479644990/file.res/vdek_basisdaten_2024.pdf

Vratanar, B., & Pohar Perme, M. (2023). Evaluating cancer screening programs using survival analysis. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*, *65*(7), e2200344. https://doi.org/10.1002/bimj.202200344

Waldmann, A., Hübner, J., & Katalinic, A. (2021). Zeitliche Trends der brustkrebsspezifischen Mortalität in Deutschland. *Deutsches Arzteblatt International*, *118*(31–32), 538–539. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0182

Wu, D., & Kim, S. (2022). Inference of onset age of preclinical state and sojourn time for breast cancer. *Medical Research Archives*, *10*(2). https://doi.org/10.18103/mra.v10i2.2665

Yaffe, M. J., Mainprize, J. G., & Jong, R. A. (2008). Technical developments in mammography. *Health Physics*, *95*(5), 599–611. https://doi.org/10.1097/01.HP.0000327648.42431.75

Young, J. G., Stensrud, M. J., Tchetgen Tchetgen, E. J., & Hernán, M. A. (2020). A causal framework for classical statistical estimands in failure-time settings with competing events. *Statistics in Medicine*, *39*(8), 1199–1236. https://doi.org/10.1002/sim.8471

Zafari, Z., Park, J., Shah, C. H., dosReis, S., Gorman, E. F., Hua, W., Ma, Y., & Tian, F. (2024). The state of use and utility of negative controls in pharmacoepidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, *193*(3), 426–453. https://doi.org/10.1093/aje/kwad201

Zeiher, J., Kuntz, B., & Lange, C. (2017). *Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland*. https://doi.org/10.25646/2578

Zielonke, N., Gini, A., Jansen, E. E. L., Anttila, A., Segnan, N., Ponti, A., Veerus, P., de Koning, H. J., van Ravesteyn, N. T., Heijnsdijk, E. A. M., & EU-TOPIA consortium. (2020). Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *127*, 191–206. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010

SOFTWARE FÜR DIE EVALUATION

Zur Evaluation der Effektivität der Teilnahme am deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens (s. Kapitel 1.6) wurden verschiedene Softwareprogramme eingesetzt, die im Folgenden für die jeweiligen Auswertungsansätze alphabetisch aufgelistet sind.

Im kassenbasierten Ansatz (s. Kapitel 5) wurde am BIPS die Statistiksoftware R (Version 4.3.1) und SAS® Software (Version 9.4, 4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA); vom SOCIUM die Statistiksoftware R (Version 4.4.2) und SAS® Enterprise Guide 8.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) genutzt. Im speziellen wurden die folgenden Pakete (s. Software 1) genutzt:

Software 1: Genutzte R Software Pakete im kassenbasierten Ansatz (s. Kapitel 5).

Software	Paket
R (Version 4.3.1)	dplyr (Version 1.1.2), ggplot2 (Version 3.4.2), tidyverse (Version 2.0.0), sas7bdat (Version 0.8)
R (Version 4.4.2)	ggplot2 (Version 3.5.1), dplyr (Version 1.1.4), sas7bdat (Version 0.8)

Für die Analysen im bevölkerungsbasierten Ansatz (s. Kapitel 6) wurde die Statistiksoftware R (Version 4.4.0, 4.4.3) und SAS® Software (Version 9.4, 4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) eingesetzt. Dabei wurden in der Statistiksoftware R spezifische Pakete genutzt (s. Software 2), um die erforderlichen Berechnungen durchzuführen, darunter:

Software 2: Genutzten R Software Pakete im bevölkerungsbasierten Ansatz (s. Kapitel 6).

Software	Paket
R (Version 4.4.0; 4.4.3)	dplyr (Version 1.1.4), epi (Version 2.50), forcats (Version 1.0.0) ggfortify (Version 1.9.3), ggplot2 (Version 3.5.1), gtsummary (Version 2.0.2) Hmisc (Veresion 5.1.3), lubridate (Version 1.9.3), popEpi (Version 0.4.12) psych (Version 2.4.3), purr (Version 1.0.2), readr (Version 2.1.5), readxl (Version 1.4.3), rms (Version 6.8.1), string (Version 1.5.1), survival (Version 3.5.8), tibble (Version 3.2.1), tidyr (Version 1.3.1) tidyverse (Version 2.0.0), writexl (Version 1.5.0)

Im Rahmen der ansatzübergreifenden Auswertungen (s. Kapitel 7) wurden Statistiksoftware R (Version 4.4.0) und SAS® Software (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) eingesetzt. Dabei wurden in der Statistiksoftware R spezifische Pakete genutzt (s. Software 3), um die Auswertung der Daten zu ermöglichen, darunter:

Software 3: Genutzten R Software Pakete im erweiterten Kohortenabgleich (s. Kapitel 7).

Software	Paket
R (Version 4.4.0)	dplyr (Version 1.1.4), flextable (Version 0.9.7), lubridate (Version 1.9.3), readr (Version 2.1.5), tables (Version 0.9.28), tibble (Version 3.2.1), tidyverse (Version 2.0.0)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Erklärung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARR	Apparent Relative Risk (möglicherweise noch verzerrtes Relatives Risiko)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
ATE	Average Treatment Effect (Durchschnittlicher Behandlungseffekt)
ATT	Average Treatment Effect on the Treated (Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten)
AUT	Österreich
BARMER	BARMER Ersatzkasse
BARMER W-DWH	BARMER Wissenschafts-Datawarehouse
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung (vormals Bundesversicherungsamt)
BfDI	Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMUB	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Rekonstruktion (heutiges BMUKN)
BMUKN	Bundesministerium für Umwelt, Klimaschutz, Naturschutz und nukleare Sicherheit (vormals BMUB bzw. BMUV)
BMUV	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (heutiges BMUKN)
BrKrFrühErkV	Brustkrebs-Früherkennungs-Verordnung
BVA	Bundesversicherungsamt (heutiges BAS)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DCO	Death Certificate Only (Versterben einer an Krebs erkrankten Person ist dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt)
DMP	Datenmanagementplan
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKR NRW	Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH (heutiges LKR NRW)
EPQC	European Guideline for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis (Europäische Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Mammographie-Screening und -Diagnostik)
EU-DSGVO	Datenschutzgrundverordnung der Europäischen Union

Abkürzung	Erklärung
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GISD	German Index of Socioeconomic Deprivation (Index zur Erfassung regionaler sozioökonomischer Benachteiligung in Deutschland)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPS	Gute Praxis Sekundäranalysen
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
hkk	Handelskrankenkasse
ICD-10-GM	Deutsche Modifikation der 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-O-3	3. Version der Internationalen Klassifikation onkologischer Krankheiten
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Universitätsklinikum Essen (vormals Institut für Biostatistik und Dokumentation)
IT.NRW	Landesbetrieb Information und Technik NRW
iTUBS	Innovationsgesellschaft Technische Universität Braunschweig mbH
kDZS	Kassenbasierte Datenzusammenführende Stelle
KF	Korrekturfaktor
KFE-RL	Krebsfrüherkennungs-Richtline
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinische Krebsregister
KoopG	Kooperationsgemeinschaft Mammographie GbR
KV-IT GmbH	KV-IT GmbH IT-Gesellschaft für integrierte Services im Gesundheitswesen
KVNO	Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
LKRG	Landeskrebsregistergesetz
LKR NRW	Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH (vormals EKR NRW)
mDZS	Modellübergreifende Datenzusammenführende Stelle
MICE	Multiple Imputation by Chained Equations (Mehrfache Imputation durch verkettete Gleichungen)
MRR	Mortality Rate Ratio (Quotient zweier Mortalitätsraten)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSP	Mammographie-Screening-Programm
NPV	Negativ Prädiktiver Wert

Abkürzung	Erklärung
NRW	Nordrhein-Westfalen
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
PLRI	Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
rDZS	Registerbasierte Datenzusammenführende Stelle
RKI	Robert Koch-Institut
RöV	Röntgenverordnung
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risk Ratios bzw. Ratios of Risk Ratios (Relative Risiken bzw. Ratio der relativen Risiken)
SMD	Standardisierte Mittlere Differenz
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOCIUM	SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen (vormals ZeS)
SOP	Standard Operating Procedure (standardisierte Arbeitsanweisung)
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
SW-CRS	Stepped-wedge cluster randomisierte Studie
SWE	Schweden
TK	Techniker Krankenkasse
TNM-Klassifikation	Internationale Klassifikation bösartiger Tumoren
UICC-Klassifikation	Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen
yTNM	TNM-Klassifikation mit Angabe zur neoadjuvanten Therapie
ZeS	Zentrum für Sozialpolitik (heutiges SOCIUM)
ZTG	ZTG Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 3-1: Übersicht über die drei Auswertungsansätze. 51

Abbildung 3-2: Abdeckungsgrad der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren durch die Abrechnungsdaten im kassenbasierten Ansatz. 57

Abbildung 3-3: Datenfluss im Datenzugriffsmodell des BIPS. 58

Abbildung 3-4: Anreicherung der Krankenkassendaten mit amtlichen Todesursachen im BIPS und im BARMER W-DWH (Abbildung in Anlehnung an Czwikla et al. (2020)). 60

Abbildung 3-5: Abdeckungsgrad der weiblichen deutschen Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren im bevölkerungsbasierten Ansatz. 67

Abbildung 3-6: Allgemeiner Datenfluss bei Kohortenabgleichen am Beispiel der Anreicherung von Krankenkassendaten des BIPS mit Informationen des LKR NRW. 71

Abbildung 5-1: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme“. 119

Abbildung 5-2: Propensity Score-Verteilung für die MSP-Teilnahme Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline. 125

Abbildung 5-3: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“. 127

Abbildung 5-4: Propensity Score-Verteilung für die MSP-Teilnahme Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline. 132

Abbildung 5-5: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7). 136

Abbildung 5-6: Kumulative Brustkrebsmortalität und 95 % Konfidenzintervall in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ (eingeschränkt auf Zufallsstichprobe von 75 %) und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7). 137

Abbildung 5-7: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in der Subgruppe der Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vor Baseline in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7). 138

Abbildung 5-8: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-9). 140

Abbildung 5-9: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung und den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-9). 141

Abbildung 5-10: Kumulative Darmkrebsinzidenz bei 50- bis 59-jährigen Frauen; Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7). 144

Abbildung 5-11: Kumulative Darmkrebsinzidenz bei 50- bis 59-jährigen Frauen; Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-7). 144

Abbildung 5-12: Die häufigsten 10 Todesursachen außer Brustkrebs in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen zu Baseline, eingeschränkt auf Frauen aus NRW. Die Beschriftung über den Balken gibt die absolute Anzahl an Sterbefällen an. 151

Abbildung 5-13: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. einmalige MSP-Teilnahme"..... 158

Abbildung 5-14: Propensity Score-Verteilung für die Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline. 163

Abbildung 5-15: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen und Zuweisung zu den Strategien für den Vergleich „keine MSP-Teilnahme“ vs. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“. 166

Abbildung 5-16: Propensity Score-Verteilung für die Strategien in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen; links ohne weitere Einschränkungen und rechts in der eingeschränkten Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline. 170

Abbildung 5-17: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-22). 173

Abbildung 5-18: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen in der Subgruppe der Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vor Baseline in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. einmalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-22). 174

Abbildung 5-19: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen in den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-24). 176

Abbildung 5-20: Kumulative Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung und den Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“, adjustiert für die beschriebenen Kovariablen (s. Tabelle 5-24). 177

Abbildung 6-1: Flussdiagramm zur Erstellung der Analysedatenbestände für die Evaluation der Brustkrebsmortalität im bevölkerungsbasierten Ansatz. 188

Abbildung 6-2: Übersicht über die Analysedatenbestände in den drei Auswertungsstufen der übergreifenden deskriptiven Analysen für Frauen im Zeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis einschließlich 2019 in NRW. 191

Abbildung 6-3: Übersicht über die Auswertungsstrategien im bevölkerungsbasierten Ansatz. 195

Abbildung 6-4: Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) basierend auf dem Korrekturfaktoransatz von Duffy et al. (2002). Terminologie in Anlehnung an Spix et al. (2016). 207

Abbildung 6-5: Hypothese zur Isolierung von Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis von Überlebenszeitanalysen (basierend auf Abbildung 1 aus Buschmann und Wellmann et al. (2024)). 226

Abbildung 6-6: Flussdiagramm zur Darstellung der in den ergänzenden Analysen eingeschlossenen Frauen mit invasivem Brustkrebs. 236

Abbildung 6-7: Zeitliche Trends der altersgruppenspezifischen Brustkrebsmortalität von Frauen in NRW von 1998 bis 2022. Dargestellt als Anzahl der Brustkrebssterbefälle pro 100.000 Frauen und Jahr. 238

Abbildung 6-8: Zeitliche Trends der Brustkrebsmortalität von Frauen in NRW von 1998 bis 2022 nach Alter (graue Linien) und Geburtsjahrgang (farbige Linien). Dargestellt als Anzahl der Brustkrebssterbefälle pro 100.000 Frauen und Jahr. 239

Abbildung 6-9: MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) stratifiziert nach Geburtsjahrgängen für alle anspruchsberechtigten Frauen in NRW. 242

Abbildung 6-10: Verteilung der Untersuchungen im Verlauf des Studienzeitraums (2007 bis 2019) von Frauen im Alter von 50 bis 69 in NRW. Auf der rechten y-Achse ist angegeben, die wievielte Screening-Mammographie einer Frau dargestellt ist. 245

Abbildung 6-11: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen oder Carcinomas in situ der Brustdrüse nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.135.289) im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019. 248

Abbildung 6-12: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.123.428) im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019. 249

Abbildung 6-13: Raten inzidenter Brustkrebsfälle mit fortgeschrittenen invasiven Mammakarzinomen (UICC-Stadium II+) nach Alter und Kalenderjahr, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals) für die eingeschlossenen Frauen (n=3.123.428) im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019. 251

Abbildung 6-14: Verteilung der kategorisierten Tumorgröße von MSP-Teilnehmerinnen stratifiziert nach im Screening und im Intervall detektiertem invasiven Brustkrebs. 263

Abbildung 6-15: Mortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchsbe-rechtigten Alter in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019. 265

Abbildung 6-16: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Alter in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019. 266

Abbildung 6-17: Berechnete kumulative Mortalitätskurven der MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen. 268

Abbildung 6-18: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der Ansätze der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse 278

Abbildung 6-19: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der Ansätze der vorhabenspezifischen Weiterentwicklung des Korrekturfaktors im Emulated Target Trial-Ansatz. 280

Abbildung 6-20: Ergebnisse der kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis der klassischen Negative Control Outcome-Ansatzes in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse. 282

Abbildung 6-21: Ergebnisse der kausalen Effektschätzer nach Korrektur auf Basis des klassischen Negative Control Outcome-Ansatzes im Emulated Target Trial. 283

Abbildung 6-22: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse nach Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis des erweiterten Negative Control Outcome-Ansatzes. 285

Abbildung 6-23: Ergebnisse der naiven und kausalen Effektschätzer im Emulated Target Trial nach Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding) auf Basis des erweiterten Negative Control Outcome-Ansatzes. 286

Abbildung 7-1: Flussdiagramm für den erweiterten Kohortenabgleich des ZEBra-Krankenkassen-Datenbestandes mit Krebsregisterdaten des LKR NRW und Bildung der Analysepopulationen. 299

Abbildung B-1: Ursprünglich geplanter Datenfluss über die Datenzusammenführenden Stellen. 452

Abbildung I-1: Kovariablenbalance zu Baseline in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen vor und nach Gewichtung. 487

Abbildung I-2: Kovariablenbalance zu Baseline in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen vor und nach Gewichtung. 488

Abbildung L-1: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 50 bis 54 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019. 505

Abbildung L-2: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 60 bis 64 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019. 506

Abbildung L-3: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 55 bis 59 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019. 506

Abbildung L-4: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 65 bis 69 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019. 507

Abbildung L-5: Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der Sensitivitäts-analyse der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchsberechtigten Alter (n=1.177.590) in NRW im Studienzeitraum von 2009 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019. 509

Abbildung L-6: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der Sensitivitätsanalyse der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchs-berechtigten Alter (n=1.177.590) in NRW im Studienzeitraum von 2009 bis 2016 mit Nach-beobachtungszeit bis Ende 2019. 510

Abbildung O-1: Beschreibung des hierarchischen Vorgehens bezüglich Diagnose-Priorisierung bei den 26 Frauen mit zwei zeitgleichen Brustkrebsdiagnosen in den Krebsregisterdaten des LKR NRW. Der Diagnose mit der spezifischeren bzw. prognostisch ungünstigeren Information wurde der Vorrang gegeben. 523

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 3-1: Informationsmatrix des vom LKR NRW bereitgestellten Datenbestands für den erweiterten Registerabgleich. 66

Tabelle 4-1: Themen der Qualitätsberichte nach Quartal und Projektbeteiligten. 76

Tabelle 4-2: Übersicht über die Themen und teilnehmenden Fachexperten und -expertinnen des nationalen „Symposiums“. 79

Tabelle 4-3: Übersicht über die Themen und teilnehmenden Fachexperten und -expertinnen der einzelnen Termine der internationalen „Symposien“. 81

Tabelle 5-1: Einzelkriterien für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus. Wenn nicht anders vermerkt, wurden zur Überprüfung der Kriterien das Quartal, in dem der Tod auftrat, und die vier Quartale davor herangezogen. Mindestens eines der Kriterien I bis V musste zutreffen. 95

Tabelle 5-2: Therapiebezogene Zusatzkriterien für den Inzidenzalgorithmus, um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um inzidente Brustkrebsfälle handelt. Mindestens eines der beiden Kriterien (d.h. Kriterium I oder II) musste zutreffen. 97

Tabelle 5-3: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den im ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand enthaltenen Informationen. 104

Tabelle 5-4: Kategorien bzgl. Detektionsmodus der Brustkrebserkrankung. 105

Tabelle 5-5: Übersicht der statistischen Analysen zur Evaluation des Effekts der MSP-Teilnahme auf die Brustkrebsmortalität, die im Rahmen des Emulated Target Trial im kassenbasierten Ansatz durchgeführt wurden. 110

Tabelle 5-6: Überblick über die weiterführenden statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch andere Ursachen“. 116

Tabelle 5-7: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung. 122

Tabelle 5-8: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den MSP-Teilnahme Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (50- bis 69-jährige Frauen). 126

Tabelle 5-9: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung. 130

Tabelle 5-10: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme" (50- bis 64-jährige Frauen). 133

Tabelle 5-11: Punktschätzer und Konfidenzintervall (wenn vorhanden) der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2). 135

Tabelle 5-12: Punktschätzer und Konfidenzintervall (wenn vorhanden) der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (Hauptanalyse in der gesamten Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung) und die statistische Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2). 139

Tabelle 5-13: Punktschätzer der statistischen Analysen zur Brustkrebsmortalität bei 50- bis 54-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. 142

Tabelle 5-14: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Darmkrebsinzidenz“ (Negative Control Outcome) bei 50- bis 59-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“ (Kontrollarm). 143

Tabelle 5-15: Übersicht der verwendeten Werte in der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese. 145

Tabelle 5-16: Vollständig adjustiertes Relatives Risiko aus der Bias-Analyse bzgl. Brustkrebs-Familienanamnese. 146

Tabelle 5-17: Übersicht der verwendeten Werte in der Bias-Analyse bzgl. Rauchen 147

Tabelle 5-18: Ergebnisse der statistischen Analysen bzgl. des Endpunkts „Tod durch andere Ursachen“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (50- bis 69-jährigen bzw. 50- bis 64-jährigen Frauen sowie jeweils weiter eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung) 149

Tabelle 5-19: Stadienverteilung der während der Nachbeobachtungszeit neu aufgetretenen Darm- und Lungenkrebsfälle (Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien. 152

Tabelle 5-20: Bluthochdrucktherapie bei der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen, bei denen die amtliche Todesursache vorlag und diese entweder eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder unbekannt war; stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien. 153

Tabelle 5-21: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle (52 bis 53 Jahre bei Diagnose) stratifiziert nach Krankenkasse und MSP-Teilnahme. 155

Tabelle 5-22: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung. 161

Tabelle 5-23: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. einmalige MSP-Teilnahme" (50- bis 69-jährige Frauen). 164

Tabelle 5-24: Verteilung der Kovariablen zu Baseline in der Kohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen, stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien, und Standardisierte Mittlere Differenz (SMD) vor und nach Gewichtung. 168

Tabelle 5-25: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle in den Strategien „keine MSP-Teilnahme" und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme" (50- bis 64-jährige Frauen). 171

Tabelle 5-26: Punktschätzer und Konfidenzintervall der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen für den Vergleich der Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unterscheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation und die Art der statistischen Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2). 172

Tabelle 5-27: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen für den Vergleich den Strategien „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. Die dargestellten Analysen unter-scheiden sich in Bezug auf die betrachtete Studienpopulation (Hauptanalyse in der gesamten Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen sowie eingeschränkt auf Frauen mit gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung) und die statistische Effektschätzung (s. Kapitel 5.1.4.2). 175

Tabelle 5-28: Punktschätzer der statistischen Analysen zum Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ bei 50- bis 54-jährigen Frauen für den Vergleich den Strategien „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ bzw. „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ vs. „keine MSP-Teilnahme“. 178

Tabelle 6-1: Merkmalsübersicht der im bevölkerungsbasierten Ansatz vorhandenen Informationen. 185

Tabelle 6-2: Übersicht zur Berechnung von Trendfaktoren auf Basis von Daten für NRW mithilfe eines zweischrittigen Berechnungsverfahrens. 215

Tabelle 6-3: Informationen zur Umsetzung der Poisson-Modelle und zur Ableitung der jeweiligen Trendfaktoren mithilfe von Datenbeständen anderer Länder. 218

Tabelle 6-4: Übersicht über die Kombinationen der verschiedenen Ansätze zur Ableitung von Trendfaktoren für die Abschätzung der Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe. 220

Tabelle 6-5: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Rahmen des weiterentwickeltem Korrekturfaktorenansatzes. 222

Tabelle 6-6: Charakterisierung der 3.153.293 eingeschlossenen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum von 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals). 241

Tabelle 6-7: Merkmale zur Inanspruchnahme des MSP. 243

Tabelle 6-8: Brustkrebsentdeckungsrate invasiver Mammakarzinome und Carcinomas in situ der Brustdrüse nach Erst- und Folgeuntersuchungen für 50- bis 69-jährige Frauen im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019, stratifiziert nach Kalenderjahren. 246

Tabelle 6-9: Tumorcharakteristika 86.350 inzidenten Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinomen in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach Detektionsmodus sowie MSP-Teilnahmestatus (jemals/niemals). 253

Tabelle 6-10: Grading inzidenter Brustkrebsfälle mit invasiven Mammakarzinom nach UICC-Stadium und Detektionsmodus bei Frauen (50 bis 69 Jahren, n = 85.891) in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019. 257

Tabelle 6-11: Auswirkung des Teilnahmestatus am MSP (MSP-Teilnehmerinnen (jemals) vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen (Referenz, niemals) mit inzidentem Brustkrebs) auf die Brustkrebsmortalität basierend auf n = 86.350 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach UICC-Tumorstadium. 259

Tabelle 6-12: Auswirkung des Detektionsmodus auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nach inzidenter Brustkrebsdiagnose eines invasiven Karzinoms) auf Basis von n=86.350 Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019. 259

Tabelle 6-13: Differenzierung der Intervallkarzinome nach letzter MSP-Teilnahme. 261

Tabelle 6-14: Naive Effektschätzer mit dazugehörigem Konfidenzintervall stratifiziert nach 5-Jahres-Altersgruppen sowie altersstandardisiert für die 50- bis 69-jährigen Frauen in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2016 (Nachbeobachtung bis Ende 2019) in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse. 267

Tabelle 6-15: Relative Risiken nach 5-Jahres-Altersgruppen zur Baseline. 269

Tabelle 6-16: Ergebnisse zur Berechnung der kumulativen Mortalität (pro 100.000) der historischen Kontrollkohorte (Hense et al. (2017); modifizierte Darstellung). 272

Tabelle 6-17: Ableitung der Trendfaktoren mithilfe der beobachteten und der prädizierten jeweiligen Mortalitätsraten. 274

Tabelle 6-18: Übersicht der berechneten Korrekturfaktoren auf Basis der verschiedenen Ableitungen der Trendfaktoren anhand der Brustkrebsmortalitätsverläufe in NRW, Schweden und Österreich sowie der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW. 275

Tabelle 6-19: Übersicht der berechneten Korrekturfaktoren auf Basis der kombinierten Ableitungen der Trendfaktoren anhand der Brustkrebsmortalitätsverläufe in NRW, Schweden und Österreich sowie der angrenzenden Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen in NRW. 276

Tabelle 6-20: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse mit dem abgeleiteten Faktor zur Korrektur für die personenzeitbasierte Kohortenanalyse. 284

Tabelle 6-21: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse mit dem abgeleiteten Faktor zur Korrektur für den Emulated Target Trial-Ansatz. 286

Tabelle 6-22: Charakterisierung der Studienpopulation von Frauen (50 bis 69 Jahre) mit inzidenter Krebsmeldung eines invasiven Mammakarzinoms im Zeitraum 2016 bis 2023 und Nachbeobachtung bis 2024, stratifiziert nach MSP-Teilnahmestatus und Detektionsmodus 292

Tabelle 6-23: Auswirkung des MSP-Teilnahmestatus (MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs) auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“, stratifiziert nach Tumorstadium, basierend auf n=18.128 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren. 294

Tabelle 6-24: Überblick über die im Rahmen des bevölkerungsbasierten Ansatzes ermittelten naiven und korrigierten (und damit kausalen) Effektschätzer (berechnet als Mortality Rate Ratio oder Mortality Risk Ratio, beides Relative Risiken) 296

Tabelle 7-1: Überblick über die in den ansatzübergreifenden Auswertungen genutzten brustkrebsbezogenen Informationen aus dem ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand und den Krebsregisterdaten des LKR NRW. 302

Tabelle 7-2: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den im ZEBra-Krankenkassen-Teildatenbestand enthaltenen Informationen. 303

Tabelle 7-3: Kategorien bzgl. Detektionsmodus der Brustkrebserkrankung. 304

Tabelle 7-4: Klassifikation des Rezeptorstatus der Brustkrebserkrankung basierend auf den in den Krebsregisterdaten enthaltenen Informationen. 305

Tabelle 7-5: Vergleich der Abgleichtreffer mit Brustkrebs gemäß Krebsregisterdaten (Analysepopulation 1) mit Brustkrebsfällen im erweiterten Registerdatenbestand an der Universität Münster. 308

Tabelle 7-6: Informationen zum Stadium bei Diagnose und zum Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 2 (n=19.044)..... 310

Tabelle 7-7: UICC-Klassifikation und Grading in der Analysepopulation 3 (Altersgruppe 50 bis 69 Jahre; n=11.058), stratifiziert nach Detektionsmodus..... 311

Tabelle 7-8: Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 69-jährige Frauen zu Baseline; n=18.895). 313

Tabelle 7-9: UICC-Klassifikation und Grading bei Brustkrebsfällen in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 69-jährige Frauen zu Baseline; n=18.895). 314

Tabelle A-1: Der systematische Suchalgorithmus. 395

Tabelle A-2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche im gesamten Studienverlauf..... 397

Tabelle B-1: Regelwerk für die regelbasierte Nachbearbeitung innerhalb der rDZS (bzw. der initial geplanten mDZS). Die jeweilige Regel galt als erfüllt, sobald alle Felder außer dem namensgebenden Feld eine Übereinstimmung zeigten. 456

Tabelle B-2: Datensatzzusammenstellung inkl. möglicher Quasi-Identifikatoren und sensibler Merkmale. 458

Tabelle B-3: Beispiel eines anonymisierten Datensatzes mit einer k=3 Anonymität. In dieser Gruppe ist der Quasi-Identifikator „Geburtsdatum“ für 3 Personen identisch..... 458

Tabelle B-4: Merkmalsausprägungen der bereitgestellten Daten aus der rDZS im bevölkerungsbasierten Ansatz. 460

Tabelle B-5: Der endgültige rDZS-Datenbestand. 462

Tabelle B-6: Anzahl nicht auflösbarer Meldungen gemäß Meldungstyp nach Durchführung des Record-Linkage und der regelbasierten Nachbearbeitung. 463

Tabelle D-1: Im Todesursachenalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.1) berücksichtigte ICD-10-Codes primärer Neubildungen, die unter bestimmten Voraussetzungen als Metastasen von Brustkrebs interpretiert wurden..... 469

Tabelle D-2: Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus (unter der Annahme, dass die amtliche Todesursache der Goldstandard ist). 470

Tabelle D-3: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu (gemäß amtlicher Todesursache) falsch-positiven Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur bestimmter amtlichen Todesursachen. 471

Tabelle D-4: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu (vermeintlich) falsch-negativen Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur bestimmter amtlichen Todesursachen..... 472

Tabelle D-5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu (vermeintlichen) falsch-positiven und falsch-negativen Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur der in Anhang D.2.1 und Anhang D.2.2 beschriebenen amtlichen Todesursachen. 472

Tabelle E-1: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus zur Identifizierung von inzidenten Brustkrebsfällen (Inzidenzalgorithmus; s. Kapitel 5.1.2.3.2). Bei Frauen mit mindestens einer stationären Brustkrebsdiagnose musste mindestens eines der folgenden Kriterien (I, II oder III) erfüllt gewesen sein. 473

Tabelle E-2: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus zur Identifizierung von inzidenten Brustkrebsfällen (Inzidenzalgorithmus; s. Kapitel 5.1.2.3.2). Bei Frauen ohne stationäre Brustkrebsdiagnose (d.h. mit ausschließlich ambulanten Brustkrebsdiagnose) mussten alle folgenden Kriterien (I, II und III) erfüllt sein. 473

Tabelle H-1: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS)..... 483

Tabelle H-2: Selektion der Studienkohorte der 50 bis 64-jährigen Frauen (ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS)..... 484

Tabelle H-3: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM). 484

Tabelle H-4: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen (ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM). 485

Tabelle J-1: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle (62-63 Jahre bei Diagnose) stratifiziert nach Krankenkasse und MSP-Teilnahme..... 489

Tabelle K-1: Bereitgestellte Datenbestände der KoopG. 492

Tabelle K-2: Bereitgestellte Datenbestände des IT.NRW. 492

Tabelle K-3: Datenbestände zur Ableitung von Trendfaktoren anhand der europäischen Länder Schweden und Österreich. 494

Tabelle K-4: Generierung des Analysedatenbestandes für die Ableitung der Trendfaktoren. ... 496

Tabelle L-1: Verteilungen der versendeten Einladungen nach MSP-Teilnahmestatus..... 500

Tabelle L-2: Auswirkung des MSP-Teilnahmestatus (MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen [Referenzgruppe] mit inzidentem Brustkrebs) auf die Brustkrebsmortalität basierend auf n=86.350 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach kategorisierter Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation. 504

Tabelle L-3: Auswirkung des Detektionsmodus auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nach inzidenter Brustkrebsdiagnose auf Basis von n=86.350 Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019. 504

Tabelle M-1: Informationen zur weiblichen Bevölkerung in NRW, die zur Altersstandardisierung verwendet wurden.....511

Tabelle N-1: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding).....513

Tabelle N-2: Variation der Teilnahmequote (f_S) zwischen 50 % und 85 % (in 5 % -Stufen) zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50 bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).....514

Tabelle N-3: Altersgruppenspezifische Teilnahmequote (f_S) aus der personenzeitbasierten Kohortenanalyse zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).....517

Tabelle N-4: Variation des Beginns der Datenjahre im Poisson-Modell zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer). 519

Tabelle N-5: Variation in der Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten anhand spezifischer Kalenderjahre zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer). 521

Tabelle P-1: Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline; n=14.427), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien. 524

Tabelle Q-1: UICC-Klassifikation und Grading bei Brustkrebsfällen in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline; n=14.427), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien. 525

GLOSSAR

Im Folgenden wird eine Übersicht über die im Bericht verwendeten Fachbegriffe in alphabetischer Reihenfolge bereitgestellt, einschließlich einer kurzen Definition zur Erläuterung ihrer Verwendung im Rahmen des Forschungsvorhabens.

Fachbegriff	Erklärung
Aggregierte Daten	→*Daten*, die so "vergröbert" wurden, dass keine Zuordnung von Informationen zu Individuen möglich ist, häufig indem Maße wie Summen, Mittelwerte oder Häufigkeiten angegeben werden
Altersstandardisierung	Statistisches Verfahren, um Ergebnisse aus einer Gruppe von Personen auf eine andere Gruppe zu übertragen, die eine andere Altersstruktur als erstere aufweist. Dazu werden in der hier angewendeten direkten Form in der ersten Gruppe Statistiken aus einzelnen Altersschichten berechnet und dann zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst, wobei die Gewichte die Umfänge der Altersschichten in der zweiten Gruppe wiedergeben.
Analysedatenbestand	→*Datenbestand*, der gezielt für die Durchführung spezifischer Analysen aufbereitet wurde.
Anonymisierung	Nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz 2003 „(...) das Verändern personenbezogener Daten (...), [so] dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können".
Apparent Relative Risk (ARR)	Statistisches Assoziationsmaß, welches ein noch nicht vollständig für →*Confounding* korrigiertes (und damit noch verzerrtes) →*Relatives Risiko* beschreibt.
Average Treatment Effect (ATE)	Durchschnittlicher Behandlungseffekt. Begriff der →*Kausale Inferenz*. Kausaler →*Estimand*, der den Unterschied zwischen dem hypothetischen durchschnittlichen Risiko (z.B. an Brustkrebs zu versterben) der gesamten Gruppe der Studienteilnehmenden, wenn jeder von ihnen die Intervention (z.B. MSP-Teilnahme) erhalten hätte, und dem hypothetischen durchschnittlichen Risiko der gesamten Gruppe der Studienteilnehmenden, wenn keiner von ihnen die Intervention (z.B. MSP-Teilnahme) erhalten hätte, beschreibt. Dieser Unterschied ist in der Realität nicht beobachtbar, aber mittels eines →*RCT* oder →*Emulated Target Trial* *ab*schätzbar. Der ATE ist der durchschnittliche Behandlungseffekt über die gesamte untersuchte Population, während der →*ATT* den durchschnittlichen Behandlungseffekt nur für diejenigen angibt, die die Behandlung tatsächlich erhalten haben.

Fachbegriff	Erklärung
Average Treatment Effect on the Treated (ATT)	Durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten. Begriff der →*Kausale Inferenz*. Kausaler →*Estimand*, der den Unterschied zwischen dem (beobachtbaren) durchschnittlichen Risiko (z.B. an Brustkrebs zu versterben) der Gruppe der Studienteilnehmenden, die die Intervention (z.B. MSP-Teilnahme) tatsächlich erhalten haben, und dem (hypothetischen) durchschnittlichen Risiko derselben Studienteilnehmenden, wenn keiner von ihnen die Intervention (z.B. MSP-Teilnahme) erhalten hätte, beschreibt. Dieser Unterschied ist in der Realität nicht beobachtbar, aber mittels eines →*RCT* oder →*Emulated Target Trial* *ab*schätzbar. Der →ATE ist der durchschnittliche Behandlungseffekt über die gesamte untersuchte Population, während der ATT den durchschnittlichen Behandlungseffekt nur für diejenigen angibt, die die Behandlung tatsächlich erhalten haben.
Baseline	Im Kontext des →*Emulated Target Trial* Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. Startzeitpunkt der Nachbeobachtungszeit.
Best-Of	Im Kontext der Generierung von →*Datenbeständen* ein Verfahren zur Ableitung der besten verfügbaren Information, wenn mehrere Quellen (mit gegebenenfalls abweichenden Informationen) vorliegen.
Bias	Auch „systematische Verzerrung“. Systematische Abweichung eines Studienergebnisses vom wahren Wert.
Blinde Anonymisierung	Verfahren zum Erreichen von Anonymität auf Basis verschlüsselter Auswertungsmerkmale.
Clone Censor Weight-Ansatz	Statistisches Verfahren, das in einem →*Emulated Target Trial* eingesetzt werden kann, um das Design einer →*RCT* möglichst verzerrungsfrei nachzubilden. Das Verfahren kombiniert dabei die mehrfache Nutzung von Informationen derselben Frau („Clone“), die →*Zensierung* einer Frau bei Abweichen von der ihr im Trial zugewiesenen Strategie („Censor“) und die Gewichtung der Informationen dieser Frau („Weight“) in den jeweiligen Trials.
Confounder	Auch „Störvariable“, „Störfaktor“ oder „Störgröße”. Variable, die sowohl mit der →*Exposition* (z.B. MSP-Teilnahme) als auch mit dem →*Outcome* (z.B. Tod durch Brustkrebs) ursächlich in Zusammenhang steht. Wird diese Variable nicht in die Analyse einbezogen, führt dies zu einer Verzerrung des Ergebnisses.
Confounding	Auch Confounding Bias. Form der →*systematischen Verzerrung (Bias)*. Systematische Verzerrung, die daraus entsteht, dass mind. eine dritte Variable (→*Confounder*) die Beziehung zwischen der untersuchten →*Exposition* und dem untersuchten →*Outcome*

Fachbegriff	Erklärung
	beeinflusst, indem sie mit beiden Variablen ursächlich in Zusammenhang steht.
Cumulative Incidence Ratio	Quotient zweier *→kumulativer Inzidenzen*, s. auch *→Relatives Risiko*.
Daten	Informationen, Merkmale oder Fakten, die in strukturierter (z.B. Tabellen) und unstrukturierter (z.B. Text) Form vorliegen bzw. erhoben werden können.
Datenbasis	Die Gesamtheit aller gesammelten, aufbereiteten und organisierten Daten, die als Grundlage für Analysen, Entscheidungen oder Prozesse dienen.
Datenbestand	Die Gesamtheit von *→Datensätze*, die in einem Format organisiert sind. Dies kann eine Datenbank, ein Datenspeicher oder eine Datei sein.
Datenmanagementplan (DMP)	Ein Dokument, das die Strategie für die Erfassung, Speicherung, Verwaltung, Sicherung, Verarbeitung und Bereitstellung von Forschungsdaten während eines Forschungsvorhabens beschreibt. Er dient nicht nur der effizienten Verwaltung von Forschungsdatenbeständen, sondern auch der Förderung von Transparenz, Qualität, Verfügbarkeit und Nachvollziehbarkeit der Daten sowie dem Umgang mit Datenschutzbestimmungen, ethischen Richtlinien und Urheberrechten.
Datenquelle	Jede Informationsbasis, die als Ausgangspunkt für die Erfassung, Speicherung, Bereitstellung und Analyse von Daten dient. Dazu gehören unter anderem Dokumente, Dateien und Datenbanken, aus denen Informationen/Daten extrahiert und weiterverarbeitet werden können.
Datensatz	Strukturierte Sammlung von zusammengehörigen Daten, die als Einheit fungieren.
Datentyp	Die Art und Struktur von Daten, wie sie in einer Datenbank bzw. einem Programm gespeichert und verarbeitet werden. Jeder Datentyp hat spezifische Eigenschaften, die bestimmen, wie er verwendet werden kann.
Death Certificate Only (DCO)-Fälle	Personen, deren Tumorerkrankung dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt ist. Dem Krebsregister liegen somit keine Inzidenzdaten vor, so dass zu diesem Erkrankungsfall keine Informationen über den Krankheitsverlauf oder die Behandlung verfügbar sind.
Detektionsmodus	Diagnoseanlass eines Tumors, hier: – MSP-Teilnehmerinnen mit einem im Screening diagnostizierten Brustkrebs, – MSP-Teilnehmerinnen mit einem Intervallkarzinom, der in einem begrenzten Zeitraum (meist bis zu 24/30 Monaten) nach der letzten MSP-Teilnahme diagnostiziert wurde, – MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs.

Fachbegriff	Erklärung
Direkter Effekt	Beinhaltet nur den direkten Effekt einer →*Exposition* (hier z.B. MSP-Teilnahme) auf ein →*Outcome* (hier z.B. Brustkrebsmortalität), nicht aber den durch konkurrierende Ereignisse (hier: Tod durch andere Ursachen) vermittelten Anteil des Effekts
Estimand	Systematische Beschreibung des Behandlungseffekts, der in einer klinischen Studie geschätzt werden soll, um eine konkrete Forschungsfrage zu beantworten
Emulated Target Trial	Begriff der →*Kausalen Inferenz*. Form einer Beobachtungsstudie, bei der mithilfe von bereits existierenden Daten eine virtuelle Nachbildung (*Emulation*) einer klinischen Studie (*Target Trial*) durchgeführt wird. Ziel ist es, die Ergebnisse einer tatsächlichen klinischen Studie vorherzusagen, ohne dass diese stattfinden muss (z.B. in Fällen, in denen die Umsetzung nicht möglich ist), um so potenzielle Effekte neuer Therapien oder Interventionen abzuschätzen.
Exposition	Im Kontext von epidemiologischen Studien die Variable, deren Einfluss auf das →*Outcome* untersucht werden soll.
German Index of Socioeconomic Deprivation (GISD)	Instrument, das die sozioökonomischen Lebensumstände einer bestimmten Region oder Bevölkerungsgruppe misst. Es kombiniert verschiedene Indikatoren wie Einkommen, Bildungsniveau, Beschäftigungsstatus und Wohnverhältnisse, um einen Gesamtwert zu ermitteln, der den Grad der sozioökonomischen Benachteiligung widerspiegelt.
Grading	Histopathologische Einteilung von Tumoren, die ihre Bösartigkeit anhand der Abweichung der Krebszellen von normalen Zellen beurteilt. Je höher das Grading, desto stärker weichen die Tumorzellen von normalen Zellen ab und desto aggressiver ist der Tumor.
Graues Screening	→*opportunistisches Screening*.
Hazard Rate Ratio	Quotient zweier Hazardraten (s. →*Rate*).
Hazardrate	s. →*Rate*
Healthy Screenee Bias	→*Selbstselektionsbias*.
HER2-Rezeptorstatus	Im Kontext von Brustkrebserkrankungen der Zustand, in dem die Tumorzellen über den sogenannten *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2) verfügen. HER2-Rezeptoren sind Bindungsstellen von Wachstumsfaktoren und können das Wachstum und die Teilung von Tumorzellen fördern. Im Rahmen der Diagnostik von Brustkrebs wird der HER2-Rezeptorstatus bestimmt, um zu entscheiden, ob eine Behandlung mit HER2-gerichteten Therapien sinnvoll ist. Ein positiver HER2-Rezeptorstatus bedeutet, dass die Krebszellen übermäßig viele HER2-Rezeptoren aufweisen, was oft mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert ist.

Fachbegriff	Erklärung
Hormonrezeptorstatus	Im Kontext von Brustkrebserkrankungen der Zustand, in dem die Tumorzellen Rezeptoren für die Hormone Östrogen bzw. Progesteron verfügen. Ein positiver Hormonrezeptorstatus bedeutet, dass die Tumorzellen hormonabhängig wachsen und eine Hormontherapie eine wirksame Behandlungsoption sein kann. Ein positiver Hormonrezeptorstatus ist tendenziell mit einer besseren Prognose verbunden.
Identifikatoren	Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die eine Identifikation einer Person ermöglichen (z.B. Vor- und Nachname).
Incidence Rate Ratio	Quotient zweier Inzidenzraten, vgl. →*Relatives Risiko*.
Instrumentvariablen-analyse	Eine epidemiologische Methode, die verwendet werden kann, um Kausalbeziehungen zwischen Variablen zu untersuchen, wenn keine direkte Kontrolle für Verzerrungen möglich ist. Dabei wird eine dritte Variable (das Instrument) gesucht, die Einfluss auf die unabhängige Variable hat, aber nicht direkt mit der abhängigen Variable zusammenhängt. Häufig wird als dritte Variable ein anderer Ort oder eine andere Zeit genutzt.
Intention-to-Screen-Effekt	Im Kontext eines →*RCT* das Ergebnis einer Datenauswertung (Intention-to-Screen-Analyse), in der, unabhängig von ihrem tatsächlichen Teilnahmeverhalten, alle Studienteilnehmenden den Studienarmen (Screening-Teilnahme bzw. keine Screening-Teilnahme) zugeordnet werden, zu denen sie ursprünglich randomisiert wurden.
Interventionsgruppe	Auch „Interventionsarm". In einem →*RCT* oder →*Emulated Targert Trial* die Studiengruppe, die die zu untersuchende Behandlung erhält. Gegenteil von →*Kontrollgruppe*. Im Kontext des Ressortforschungsvorhabens die Gruppe der MSP-Teilnehmerinnen.
Inzidenz	Die Häufigkeit neuer Krankheitsfälle in einer bestimmten Population über einen definierten Zeitraum; typischerweise berichtet in Form einer →*Inzidenzrate* oder einer →*kumulativen Inzidenz*.
Inzidenzrate	Rate der Neuerkrankungen, vgl. →*Inzidenz*.
Kausale Inferenz	Epidemiologisches Konzept, das den Prozess der Überprüfung ursächlicher (kausaler) Beziehungen zwischen Variablen formalisiert. Das Konzept beinhaltet konkrete Methoden zur Analyse und Interpretation von Studiendaten zum Nachweis von Kausalität.
Kohortenstudie	Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen über einen bestimmten Zeitraum hinweg untersucht und mit Fokus auf das Auftreten →*inzidenter* Erkrankungen beobachtet wird.

Fachbegriff	Erklärung
Konfidenzintervall	Intervall um einen Schätzer für einen prinzipiell unbekannten, „wahren“ Effekt, das häufig interpretiert wird als der Bereich, der den „wahren“ Effekt mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit (meist 95 %) enthält. In der frequentistischen Statistik drückt ein 95 % Konfidenzintervall aus, dass bei einer häufig wiederholten Durchführung derselben Studie in derselben Zielbevölkerung die Konfidenzintervalle von 95 % der durchgeführten Studien den „wahren“ Wert beinhalten würden.
Kontrollgruppe	Auch “Kontrollarm”. In einem →*RCT* oder →*Emulated Target Trial* die Studiengruppe, die die zu untersuchende Behandlung nicht erhält. Gegenteil von →*Interventionsgruppe*. Im Kontext des Ressortforschungsvorhabens die Gruppe der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen.
Kurative Mammographie	Anwendung der Mammographie als klinisches diagnostisches Werkzeug zur Erkennung und Überwachung von Brustkrebs außerhalb des Früherkennungskontextes.
Kumulative Inzidenz	Anteil der in einem bestimmten Zeitraum neu erkrankten Personen in einer definierten Gruppe von Personen. Wird im einfachsten Fall als Anzahl der Erkrankten dividiert durch die Anzahl der Personen in dieser Gruppe berechnet. Wenn im Laufe des betrachteten Zeitintervalls weitere Personen zu der Gruppe dazustoßen oder diese verlassen (→*Zensierung*) wird dies bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz durch geeignete Verfahren berücksichtigt. Das betrachtete Zeitintervall beginnt an einem sinnvoll festgelegten Nullpunkt und endet nach einer Zeitspanne der Länge *t*. Die kumulative Inzidenz wird dann als Funktion der Zeitdauer *t* berichtet.
Kumulative Mortalität	→*kumulative Inzidenz* des Todes.
Lead Time Bias	Typische Verzerrung in Überlebenszeitanalysen. Tritt auf, wenn die Überlebenszeit von Teilnehmenden einer Früherkennungsuntersuchung fälschlicherweise um den Zeitraum zwischen der Diagnose durch die Früherkennungsuntersuchung und dem theoretischen Zeitpunkt, an dem der Tumor aufgrund von Symptomen diagnostiziert worden wäre, überschätzt wird.
Length Time Bias	Typische Verzerrung in Überlebenszeitanalysen durch Unterschiede in den Tumorcharakteristika in Abhängigkeit des →*Detektionsmodus*. Tritt aufgrund unterschiedlicher Tumorwachstumsraten auf, da langsamer wachsende und damit potenziell weniger aggressive Tumore wahrscheinlicher durch Früherkennungsuntersuchungen diagnostizierbar sind als schnell wachsende, vermutlich aggressivere Tumore. Dies kann zu einer Überrepräsentation von Tumoren mit besserer Prognose und

Fachbegriff	Erklärung
	längerem Überleben bei Personen mit einer Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung führen.
Misalignment Bias	→*Bias* im Kontext des →*Emulated Target Trial*. Tritt auf, wenn in einer Studie die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Einteilung der Expositionsgruppen und der Beginn der Nachbeobachtungszeit zeitversetzt stattfinden. Hieraus ergeben sich Verzerrungen des Ergebnisses, die zu einer Über- oder Unterschätzung des wahren (kausalen) Effektes führen können.
Mortalitätsrate	Statistisches Maß (→*Rate*) für die relative Häufigkeit von Sterbefällen. Formal dasselbe wie eine →*Inzidenzrate*, aber bezogen auf Tod (während →*Inzidenz* und davon abgeleitete Begriffe vorwiegend im Zusammenhang mit dem erstmaligen Auftreten von nicht unmittelbar tödlichen Erkrankungen verwendet werden).
Mortality Rate Ratio (MRR)	Quotient zweier →*Mortalitätsraten* zum Vergleich der Mortalität zwischen zwei Gruppen in einer Studie. Formal dasselbe wie eine →*Incidence Rate Ratio*, aber explizit auf den Endpunkt Tod bezogen.
Negative Control Exposure	Ein Negative Control Exposure ist eine →*Exposition*, die nicht kausal mit dem →*Outcome* verbunden ist.
Negative Control Outcome	Ein Negative Control Outome ist ein →*Outcome*, das nicht kausal mit der →*Exposition* verbunden ist.
Negativ Prädiktiver Wert (NPV)	Entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem negativen Testergebnis die untersuchte Zieldiagnose tatsächlich nicht hat.
Opportunistisches Screening	Auch “Graues Screening”. Unstrukturierte Form der Früherkennung, bei der eine Person auf eigenen Wunsch und ohne konkreten Krankheitsverdacht getestet wird, auch wenn es hierfür keine Empfehlung gibt.
Outcome	Im Kontext von epidemiologischen Studien der vorab definierte Studienendpunkt.
Per-Protocol-Effekt	Im Kontext eines →*RCT* das Ergebnis einer Datenauswertung (Per-Protocol-Analyse), bei der nur die Teilnehmenden in der Analyse berücksichtigt werden, die die zugewiesene Intervention prüfplankonform erhalten haben.
Personenzeit	Summe der Zeiten bis zu einem Ereignis wie Erkrankung oder Tod, die in einer Gruppe von Personen in einem definierten Zeitraum beobachtet werden. Die individuellen Zeiten beginnen zu dem Zeitpunkt, an dem die betreffende Person zu der Gruppe dazustößt. Sie enden, wenn die Erkrankung eintritt bzw. die Person stirbt, das Beobachtungsfenster endet oder die Person aus anderen Gründen nicht mehr beobachtet werden kann (→*Zensierung*), je nachdem, was eher eintritt.

Fachbegriff	Erklärung
Prävalenz	Der Anteil an Krankheitsfällen bezogen auf eine bestimmte Population gemessen zu einem bestimmten Zeitpunkt (oder über einen festgelegten Zeitraum). Sie gibt Aufschluss über die allgemeine Verbreitung einer Krankheit und unterscheidet sich von der →*Inzidenz* dadurch, dass die Prävalenz nicht nur neu auftretende, sondern auch bestehende Fälle einschließt.
Prävention	Maßnahmen zur Aufrechterhaltung und Förderung der Gesundheit von Einzelpersonen, Personengruppen und/oder einer gesamten Bevölkerung. In Abhängigkeit der Zielsetzung sollen Präventionsmaßnahmen dazu beitragen, dass Krankheiten verhindert, frühzeitig (z.B. im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen wie dem MSP) erkannt oder in ihrem Fortschreiten verzögert werden.
Propensity Score	Statistische Methode zur Korrektur von →*Confounding*. Der Propensity Score schätzt hierbei die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau auf Basis ihrer individuellen Charakteristika der →*Interventionsgruppe* zugewiesen wird. Mit seiner Hilfe können komplexe multidimensionale Confounderstrukturen in eine Dimension aggregiert werden. Die entstehende Wahrscheinlichkeit kann dann unterschiedlich weitergenutzt werden, z.B. als Gewichtungsfaktor, der einer Frau in der Analyse zugewiesen wird.
Positiv Prädiktiver Wert (PPV)	Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis die untersuchte Zieldiagnose tatsächlich hat.
Pseudonymisierung	Prozess, bei dem die identifizierenden Merkmale (Name, Geburtsdatum, Adresse) der personenbezogenen Daten durch künstliche Identifikatoren (Pseudonyme) ersetzt werden. Dieser Vorgang soll Daten der betroffenen Person schützen, indem er die direkte Zuordnung von Daten zu einer bestimmten Person erschwert oder unmöglich macht.
Quantil	Statistisches Maß einer Verteilung. Das p-Quantil ist ein Wert, der so gewählt ist, dass p×100 % der Daten kleiner als dieser Wert sind und (1-p)×100 % größer, $0 \leq p \leq 1$.
Quasi-Identifikatoren	Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die durch Abgleich mit anderen, leicht zugänglichen Datenquellen die Re-Identifizierung einer Person mit hoher Wahrscheinlichkeit ermöglicht (z.B. Kombination von Geschlecht, Geburtsdatum und Postleitzahl).
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Studiendesign vom Typ Interventionsstudie, bei dem die Teilnehmenden per Zufall (*Randomisierung*) in mindesten zwei Studiengruppen (auch “Studienarme”) aufgeteilt werden: Eine →*Interventionsgruppe*, die die neu zu testende Behandlung erhält und eine →*Kontrollgruppe*, die entweder ein Placebo, eine herkömmliche Behandlung oder keine Behandlung erhält.

Fachbegriff	Erklärung
	Aufgrund der geringsten Anfälligkeit für →*Bias* gilt der RCT in der klinischen Forschung als Goldstandard für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlungsmaßnahme
Rate	Statistische Maßzahl, die die Anzahl von Ereignissen pro Zeiteinheit, etwa von neu aufgetretenen Krankheitsfällen in Bezug zur →*Personenzeit,* in einem definierten Zeitraum setzt. Im einfachsten Fall dividiert man die Anzahl der Ereignisse in einem Zeitintervall durch die Summe der Personenzeiten in diesem Intervall und erhält so eine Maßzahl für das ganze Intervall. Raten, die über eine Abfolge kürzerer Zeitintervalle berechnet werden, geben einen Eindruck von einem zeitlichen Verlauf. Im vorliegenden Bericht werden in der personen-zeitbasierten Kohortenanalyse Intervalle von einem Jahr betrachtet. Wenn man „beliebig kurze“ Intervalle wählt spricht man von einer Hazardrate.
Record Linkage	Verknüpfung verschiedener →*Daten* aus unterschiedlichen →*Datenquellen* mit dem Ziel, eine spezifische und relevante Forschungsfrage zu beantworten.
Relatives Risiko	Im vorliegenden Bericht genutzter Begriff für ein →*Cumulative Incidence Ratio* oder eine →*Incidence Rate Ratio*. Beide Maße vergleichen das →*Risiko* von MSP-Teilnehmerinnen mit dem von MSP-Nicht-Teilnehmerinnen. Werte über 1 zeigen an, dass die MSP-Teilnehmerinnen eine höhere Mortalität aufweisen als die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, während Werte unter 1 auf eine niedrigere Mortalität in der ersten Gruppe hinweisen.
Restricted Cubic Spline	Ein Spline ist eine mathematische Funktion, die stückweise aus Polynomen zusammengesetzt wird, die für aneinander angrenzende Intervalle definiert sind. Ein kubischer Spline besteht aus Polynomen dritten Grades. Die Polynome sind so beschaffen, dass sie sich an den Intervallgrenzen berühren und die Übergänge glatt sind. Ein Spline kann genutzt werden, um eine flexible Kurve an eine Punktewolke anzupassen. Das Ziel dabei ist, die Struktur der Daten sichtbar zu machen. Die konkreten Werte der Parameter der Polynome sind nicht von eigenem Interesse. Ein Restricted Cubic Spline bezeichnet eine spezielle Form des kubischen Splines, bei der die Steigungen am Anfang und Ende der Funktion festgelegt werden können. Dies ermöglicht eine bessere Kontrolle über den Verlauf der Funktion, insbesondere an den Endpunkten. Durch diese Einschränkung kann man verhindern, dass die Funktion unerwünschte Schwankungen aufweist, d.h. die Glättung der Kurve kann verbessert werden, so dass die Interpretierbarkeit der Ergebnisse verbessert werden.
Risiko	Wird im vorliegenden Bericht als übergeordneter Begriff für →*kumulaitve Inzidenz* oder →*Inzidenzrate* verwendet und im jeweiligen Kontext präzisiert.

Fachbegriff	Erklärung
Selbstselektionsbias	Systematische Verzerrung von Ergebnissen, die auftritt, wenn Individuen einer Studie sich freiwillig für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie (hier: MSP-Teilnahme) entscheiden und sich gleichzeitig in ihrem Risiko unterscheiden, das →*Outcome* zu entwickeln. Form des →*Confoundings*, in der Literatur manchmal auch als Healthy Screenee Bias bezeichnet.
Sensible Merkmale	Teilmenge personenbezogener Daten (z.B. Gesundheitsdaten, ethnische Herkunft), die einem besonderen Schutz unterliegen und nur unter strengen Bedingungen verarbeitet werden dürfen. Bei Veröffentlichung eines Datenbestands dürfen die jeweiligen Merkmale nicht mit einer bestimmten Person in Zusammenhang gebracht werden.
Sensitivität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test korrekterweise die Anwesenheit des Zielzustands (typischerweise Krankheit) erkennt (im Vergleich zum Referenzstandard).
Sojourn Time	Zeitspanne zwischen einer Diagnose im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung und dem theoretischen Zeitpunkt, an dem der Tumor infolge klinischer Symptome diagnostiziert worden wäre (in der Praxis nicht individuell messbar).
Spezifität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Test korrekterweise die Abwesenheit des Zielzustands (typischerweise Krankheit) erkennt (im Vergleich zum Referenzstandard).
Staging	Einschätzung des Ausmaßes einer i.d.R. malignen, d.h. bösartigen, Tumorerkrankung. Anhand von Merkmalen der →*TNM-Klassifikation* wird ein Tumor einem Tumorstadium gemäß der →*UICC-Klassifikation* zugeordnet.
Standardabweichung	Statistischer Wert, der die Streuung oder Variabilität einer Verteilung beschreibt. Sie wird als Wurzel der →*Varianz* berechnet. Eine kleine Standardabweichung zeigt, dass die Werte nahe am Mittelwert liegen, während eine große Standardabweichung auf eine größere Streuung hinweist. Die Einheit der Standardabweichung ist die der zugrundeliegenden Daten.
Standardfehler	Statistisches Streuungsmaß für die Verteilung einer Statistik (nicht der Originaldaten). Der Standardfehler eines Mittelwerts wird als →*Standardabweichung* der Originaldaten dividiert durch die Wurzel der Anzahl der Daten berechnet.
Standardisierte Arbeitsanweisung (SOP)	Verfahren, das die Schritte und Anforderungen für die Ausführung einer bestimmten Aufgabe oder eines Prozesses beschreibt. Ziel einer standardisierten Arbeitsanweisung ist es, eine konsistente, effiziente und qualitativ hochwertige Durchführung von Aktivitäten sicherzustellen.

Fachbegriff	Erklärung
Statistischer Analyseplan (SAP)	Strukturierter Ablaufplan, der die Methoden und Verfahren beschreibt, die zur Analyse von →*Daten* in einer Studie angewendet werden sollen. Dient dem Ziel einer transparenten, reproduzierbaren und validen Datenanalyse, und soll durch Anfertigung vor Analysebeginn sicherstellen, dass die Auswertung nicht von den Ergebnissen beeinflusst wird.
Stepped-wedge cluster-randomisierte Studie (SW-CRS)	Studiendesign, bei dem die Teilnehmenden in Cluster eingeteilt werden und jedes Cluster zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Intervention (z.B. Früherkennungsuntersuchung) erhält. Die zufällige Zuweisung zum Zeitpunkt der Intervention findet anders als bei einer klassischen →*RCT* auf Clusterebene (z.B. für ganze Bundesländer) statt. Im Gegensatz zu klassischen RCTs, bei denen alle Teilnehmenden gleichzeitig entweder die Intervention oder die Kontrollbedingung erhalten, wird bei einer SW-CRS die Intervention schrittweise (engl. „stepped") über die Zeit in den verschiedenen Clustern eingeführt, so dass am Ende alle Teilnehmenden die Intervention erhalten haben.
TNM-Klassifikation	Beurteilung eines Tumors hinsichtlich der Größe des Primärtumors (T), dem Lymphknotenbefall (auch Nodalstatus genannt, N) und dem Vorhandensein von (Fern-) Metastasen (M). Für die drei Merkmale sind Kategorien definiert, die das Ausmaß angeben und entsprechend mit Zahlen hinterlegt sind. Die Angaben bestehen deshalb jeweils aus einem Buchstaben und einer Zahl (zum Beispiel T3, N0, M0).
Totaler Effekt	Beinhaltet sowohl den → *Effekt* einer →*Exposition* (hier z.B. MSP-Teilnahme) auf ein →*Outcome* (hier z.B. Brustkrebsmortalität) als auch den indirekten Effekt der durch konkurrierende Ereignisse (hier: Tod durch andere Ursachen) vermittelt wird.
UICC-Klassifikation	Anhand der Merkmale gemäß der →*TNM-Klassifikation* wird die Tumorerkrankung einem Stadium (0, I bis IV) zugeordnet. (s. dazu auch →*Staging*)
Varianz	Statistisches Maß für die Variabilität einer Verteilung. Mittlerer quadrierter Abstand der Daten vom Mittelwert. Die Einheit, in der die Varianz angegeben wird, ist die quadrierte Einheit der zugrundeliegenden Daten.
Zensierung	Wenn die Beobachtungszeit einer Person bis zu einem Ereignis wie Auftreten einer Erkrankung oder Tod erhoben werden soll, kann es passieren, dass die Beobachtungszeit vor dem interessierenden Ereignis abbricht, etwa weil die Studie vorher zu Ende ist, die Person nicht mehr beobachtbar ist oder ein konkurrierendes Ereignis wie Tod (durch eine andere als die interessierende Ursache) eintritt. Diese verkürzte Beobachtungszeit wird als rechts-zensiert bezeichnet. Bei einem →*Emulated Target Trial* kann es notwendig sein, Beobachtungszeiten in bestimmten Situationen künstlich zu zensieren.

ANHANGSVERZEICHNIS

ANHANG A: Informationen zur Literaturrecherche und den dazugehörigen Ergebnissen 395

ANHANG B: Datenfluss der Datenzusammenführenden Stellen 451

ANHANG C: Beschreibung des Imputationsverfahrens 466

ANHANG D: Todesursachenalgorithmus 468

ANHANG E: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus 473

ANHANG F: Methodische Details zu den statistischen Analyseverfahren 474

ANHANG G: Methodische Details zur Bias-Formel 481

ANHANG H: Details zu einzelnen Ausschlusskriterien in der Selektion der Studienkohorten 483

ANHANG I: Ergänzende Darstellungen zu deskriptiven Auswertungen 486

ANHANG J: Ergänzende Darstellungen zu deskriptiven Auswertungen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten 489

ANHANG K: Datenbestände zur Ergänzung der vorhabenspezifischen Informationen im bevölkerungsbasierten Ansatz 491

ANHANG L: Personenzeitbasierte Kohortenanalyse 498

ANHANG M: Altersstandardisierung 511

ANHANG N: Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Korrekturfaktorenansätze zur Bestimmung der Effektschätzer 512

ANHANG O: Hierarchisches Vorgehen bei Fällen mit gleichem Diagnosezeitpunkt in Krebsregisterdaten 523

ANHANG P: Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus bei Brustkrebsfällen in Analysepopulation 4 524

ANHANG Q: Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 4 ... 525

ANHANG A: Informationen zur Literaturrecherche und den dazugehörigen Ergebnissen

Im Verlauf der gesamten Mortalitätsevaluation wurde eine regelmäßige systematische Literaturrecherche gemäß einer SOP durchgeführt. Der dafür verwendete systematische Suchalgorithmus kann der Tabelle A-1 entnommen werden. Die Ergebnisse wurden nach Titel und Zusammenfassung sowie bei Bedarf nach Sichtung des Volltextes ein- oder ausgeschlossen. Nach Aufbereitung wurden die ausgewählten Publikationen auf der zentral zugänglichen Datenbank gespeichert, auf die auch das BfS und die anderen beteiligten Projektpartner (s. Kapitel 1.5) Zugriff haben. Diese daraus resultierende Literatursammlung ist in der Tabelle A-2 jeweils nach Kalenderjahren in alphabetischer Reihenfolge der Autorinnen und Autoren aufgelistet.

Tabelle A-1: Der systematische Suchalgorithmus.

((((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])

Tabelle A-2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche im gesamten Studienverlauf.

Literatur
2025
Libesman et al. (2025). Interval breast cancer rates for tomosynthesis vs mammography population screening: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*, *35*(3), 1478–1489. https://doi.org/10.1007/s00330-024-11085-9
Zuley et al. (2025). Reply to: "Annual versus biennial mammographic screening" and "breast cancer screening interval: Effects of proportions and biases on benefits". *JCO*, *43*(7), 896–897. https://doi.org/10.1200/JCO-24-02373
2024
Afroze et al. (2024). Knowledge and attitudes regarding breast cancer screening and mammograms among women aged 40 years and older in the United Arab Emirates. *Cureus*, *16*(5), e59766. https://doi.org/10.7759/cureus.59766
Almohammed (2024). Breaking barriers: Improving mammography screening accessibility and quality of care for breast cancer women with disabilities in Saudi Arabia. *Front Oncol*, *14*, 1398061. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1398061

Literatur

Almohammed (2024). A systematic review to evaluate the barriers to breast cancer screening in women with disability. *J Clin Med*, *13*(11), 3283. https://doi.org/10.3390/jcm13113283

Autier et al. (2024). Effect of screening mammography on the risk of breast cancer deaths and of all-cause deaths: A systematic review with meta-analysis of cohort studies. *J Clin Epidemiol*, *172*, 111426. https://doi.org/c

Baburin et al. (2024). Incidence-based breast cancer mortality trends in Estonia before and after the introduction of organized mammography screening: A register-based study. *Cancer Control*, *31*. https://doi.org/10.1177/10732748241266491

Bakhai et al. (2024). Advancing health equity in improving breast cancer screening with the use of a mobile mammography bus in marginalised population: Quality improvement project. *BMJ Open Qual*, *13*(1), e002482. https://doi.org/10.1136/bmjoq-2023-002482

Bayrakçeken et al. (2024). Identify risk factors affecting participation of Turkish women in mammography screening for breast cancer prevention. *Breast Cancer Res Treat*, *205*(3), 487–495. https://doi.org/10.1007/s10549-024-07296-9

Bolze et al. (2024). The potential of genetics in identifying women at lower risk of breast cancer. *JAMA Oncol*, *10*(2), 236–239. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5468

Buschmann et al. (2024). Isolating the effect of confounding from the observed survival benefit of screening participants - a methodological approach illustrated by data from the German mammography screening programme. *BMC Med*, *22*(1), 43. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03258-6

Cartwright et al. (2024). Breast cancer screening attitudes, beliefs, and behaviors of Zuni Pueblo women: Identifying cornerstones for building effective mammogram screening intervention programs. *Cancer Causes Control*, *35*(4), 583–595. https://doi.org/10.1007/s10552-023-01814-8

Caswell-Jin et al. (2024). Analysis of breast cancer mortality in the US - 1975 to 2019. *JAMA*, *331*(3), 233–241. https://doi.org/10.1001/jama.2023.25881

Chlebowski & Aragaki. (2024). Long-term breast cancer incidence trends by mammography, obesity, and menopausal hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat*, *203*(1), 121–124. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07113-9

Foster et al. (2024). Supplemental breast cancer screening after negative mammography in U.S. women with dense breasts. *J Natl Cancer Inst*, djae272. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/jnci/djae272

Fuhrmann et al. (2024). Coverage of mammography imaging in and outside an organized breast cancer screening program - variation by age and sociodemographic groups. *Acta Oncol*, *63*, 833–840. https://doi.org/10.2340/1651-226X.2024.40830

Hernandez et al. (2024). Associations between perceived discrimination, screening mammography, and breast cancer stage at diagnosis: A prospective cohort analysis. *Ann Surg Oncol*, *31*(12), 8012–8020. https://doi.org/10.1245/s10434-024-15757-0

Hernandez et al. (2024). Correction: Associations between perceived discrimination, screening mammography, and breast cancer stage at diagnosis: A prospective cohort analysis. *Ann Surg Oncol*, *31*(10), 6863. https://doi.org/10.1245/s10434-024-16009-x

Hovda et al. (2024). Initial interpretation scores of screening mammograms and cancer detection in BreastScreen Norway. *Eur J Radiol*, *179*, 111662. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111662

Johansson & Engström (2024). 'Humans think outside the pixels' - Radiologists' perceptions of using artificial intelligence for breast cancer detection in mammography screening in a clinical setting. *Health Informatics J*, *30*(3). https://doi.org/10.1177/14604582241275020

Literatur

Kanbayti et al. (2024). Association between family history of breast cancer and breast density in Saudi premenopausal women participating in mammography screening. *Clin Pract*, *14*(1), 164–172. https://doi.org/10.3390/clinpract14010013

Kuklinski et al. (2024). Breast cancer patients enrolled in the Swiss mammography screening program "donna" demonstrate prolonged survival. *Breast Cancer Res*, *26*(1), 84. https://doi.org/10.1186/s13058-024-01841-6

Lauritzen et al. (2024). Early indicators of the impact of using AI in mammography screening for breast cancer. *Radiology*, *311*(3), e232479. https://doi.org/10.1148/radiol.232479

Li et al. (2024). Breast cancer screening and early diagnosis in China: A systematic review and meta-analysis on 10.72 million women. *BMC Womens Health*, *24*(1), 97. https://doi.org/10.1186/s12905-024-02924-4

Lobbes (2024). A decade of contrast-enhanced mammography: Expanding screening to women at intermediate or high risk for breast cancer. *Radiology*, *313*(1), e241970. https://doi.org/10.1148/radiol.241970

Mao et al. (2024). Breast cancer incidence after a false-positive mammography result. *JAMA Oncol*, *10*(1), 63–70. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4519

Miglioretti et al. (2024). Association between false-positive results and return to screening mammography in the breast cancer surveillance consortium cohort. *Ann Intern Med*, *177*(10), 1297–1307. https://doi.org/10.7326/M24-0123

Migowski et al. (2024). Harms and benefits of mammographic screening for breast cancer in Brazil. *PloS One*, *19*(1), e0297048. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297048

Mohammadnabizadeh et al. (2024). Predictive factors of breast cancer mammography screening among Iranian women. *J Prev Med Hyg*, *64*(4), E448–E456. https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.4.3089

Naik et al. (2024). Addressing global gaps in mammography screening for improved breast cancer detection: A review of the literature. *Cureus*, *16*(8), e66198. https://doi.org/10.7759/cureus.66198

Nissan et al. (2024). Diagnostic accuracy of screening contrast-enhanced mammography for women with extremely dense breasts at increased risk of breast cancer. *Radiology*, *313*(1), e232580. https://doi.org/10.1148/radiol.232580

Obeagu & Obeagu (2024). Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine*, *103*(3), e36905. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036905

Peters et al. (2024). The prognostic potential of mammographic growth rate of invasive breast cancer in the Nijmegen breast cancer screening cohort. *J Med Screen*, *31*(3), 166–175. https://doi.org/10.1177/09691413231222765

Pulido-Carmona et al. (2024). Interval cancer in the Córdoba breast tomosynthesis screening trial (CBTST): Comparison of digital breast tomosynthesis plus digital mammography to digital mammography alone. *Eur Radiol*, *34*(8), 5427–5438. https://doi.org/10.1007/s00330-023-10546-x

Saffie-Vega et al. (2024). Effect of age of initiation of mammography breast cancer screening. *Ecancermedicalscience*, *18*, 1723. https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1723

Sarmiento et al. (2024). Social determinants of breast cancer screening: A multilevel analysis of proximal and distal factors related to the practice of mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *33*(12), 1651–1658. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-1001

Shen et al. (2024). Socioeconomic inequalities in uptake of outreach mammography before and after accessibility improvement of Taiwan's national universal breast cancer screening policy. BMC Public Health, 24(1), 2439. https://doi.org/10.1186/s12889-024-19896-7

Literatur
Song et al. (2024). Risk factors and mortality among women with interval breast cancer vs screen-detected breast cancer. *JAMA Netw Open*, *7*(5), e2411927. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.11927
Stevanato et al. (2024). Relationship between screening, diagnostic mammograms, hospital admissions, and mortality rates from breast cancer. *Int J Environ Res Public Health*, *21*(8), 1006. https://doi.org/10.3390/ijerph21081006
Šupe Parun et al. (2024). Abbreviated breast MRI as a supplement to mammography in family risk history of breast cancer within the Croatian national breast screening program. *Biomedicines*, *12*(10), 2357. https://doi.org/10.3390/biomedicines12102357
Trentham-Dietz et al. (2024). Breast cancer screening with mammography: An updated decision analysis for the U.S. preventive services task force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603560/
Trieu et al. (2024). Exploring the impact of work experience on the detection of specific cancers across different breast density levels on screening mammograms. *Eur J Radiol*, *181*, 111776. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111776
Tsuruda et al. (2024). Fatal and non-fatal breast cancers in women targeted by BreastScreen Norway: A cohort study. *Br J Cancer*, *130*(1), 99–107. https://doi.org/10.1038/s41416-023-02512-7
Uematsu (2024). Rethinking screening mammography in Japan: Next-generation breast cancer screening through breast awareness and supplemental ultrasonography. *Breast Cancer*, *31*(1), 24–30. https://doi.org/10.1007/s12282-023-01506-w
Vijayaraghavan (2024). A case study identifying barriers to breast cancer screening and strategies for improved access and participation in an underserved community. *Acad Radiol*, *31*(7), 2651–2653. https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.05.019
Visvanathan (2024). USPSTF recommends biennial mammography for breast cancer screening in women aged 40 to 74 y. *Ann Intern Med*, *177*(10), JC110. https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-02229-JC
Zahl & Jørgensen (2024). Estimating breast cancer overdiagnosis after screening mammography among older women in the United States. *Ann Intern Med*, *177*(3), 403. https://doi.org/10.7326/L23-0484
2023
Alanazi et al. (2023). A cross-sectional evaluation of knowledge about breast cancer and perceived barriers to the uptake of mammogram screening among northern Saudi women: A population-based study. *Breast Cancer*, *15*, 451–460. https://doi.org/10.2147/BCTT.S414635
Alkhaifi et al. (2023). Breast cancer screening among immigrant Muslim arab women in the United States: Analyzing relationships between beliefs, knowledge, spousal support and mammogram utilization. *J Natl Med Assoc*, *115*(3), 302–313. https://doi.org/10.1016/j.jnma.2023.03.001
Beidler et al. (2023). Perceptions of breast cancer risks among women receiving mammograph Screening. *JAMA Netw Open*, *6*(1), e2252209. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.52209
Bretthauer et al. (2023). Estimated lifetime gained with cancer screening tests: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*, *183*(11), 1196–1203. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3798
Cardoso et al. (2023). Breast cancer screening programmes and self-reported mammography use in European countries. *Int J Cancer, 152*(12), 2512–2527. https://doi.org/10.1002/ijc.34494

Literatur

Cartwright et al. (2024). Breast cancer screening attitudes, beliefs, and behaviors of Zuni Pueblo women: Identifying cornerstones for building effective mammogram screening intervention programs. *Cancer Causes Control*, *35*(4), 583–595. https://doi.org/10.1007/s10552-023-01814-8

Chen et al. (2023). Impact of age, race, and family history on COVID-19-related changes in breast cancer screening among the Boston mammography cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, *202*(2), 335–343. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07083-y

Chiorino et al. (2023). Plasma microRNA ratios associated with breast cancer detection in a nested case-control study from a mammography screening cohort. *Sci Rep*, *13*(1), 12040. https://doi.org/10.1038/s41598-023-38886-0

Choi et al. (2023). Estimating age-specific mean sojourn time of breast cancer and sensitivity of mammographic screening by breast density among Korean women. *Cancer Res Treat*, *55*(1), 136–144. https://doi.org/10.4143/crt.2021.962

Dibden et al. (2023). Reply to Yaffe, M.J. Correction for self-selection in breast cancer screening. Comment on "Dibden et al. worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer Mmortality. *Cancers*, *12*, 976". *Cancers*, *15*(18), 4577. https://doi.org/10.3390/cancers15184577

Flemban (2023). Overdiagnosis due to screening mammography for breast cancer among women aged 40 years and over: A systematic review and meta-analysis. *J Pers Med*, *13*(3), 523. https://doi.org/10.3390/jpm13030523

Gastounioti et al. (2023). Changes in mammographic density and risk of breast cancer among a diverse cohort of women undergoing mammography screening. *Breast Cancer Res Treat*, *198*(3), 535–544. https://doi.org/10.1007/s10549-023-06879-2

Glechner et al. (2023). Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3), CD009632. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009632.pub3

Han et al. (2023). Characteristics of breast cancers detected by screening mammography in Taiwan: A single institute's experience. *BMC Womens Health*, *23*(1), 330. https://doi.org/10.1186/s12905-023-02445-6

Heggland et al. (2023). Non-progressive breast carcinomas detected at mammography screening: A population study. *Breast Cancer Res*, *25*(1), 80. https://doi.org/10.1186/s13058-023-01682-9

Heinze et al. (2023). German mammography screening program: Program sensitivity between 2010 and 2016 estimated based on German health claims data. *BMC Cancer*, *23*(1), 852. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11378-0

Kou et al. (2023). Severity and risk factors of interval breast cancer in Queensland, Australia: A population-based study. *Breast Cancer*, *30*(3), 466–477. https://doi.org/10.1007/s12282-023-01439-4

Lai et al. (2023). Patterns of mammography screening in women with breast cancer in a Kansas community. *Prev Med Community Health*, *5*, 1–6. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10194054/

Obeidat & Lally (2023). Determinants of breast cancer screening mammography uptake: Results from Jordan population and family health survey. *Indian J Cancer*, *60*(2), 266–274. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_622_20

Richman et al. (2023). Estimating breast cancer overdiagnosis after screening mammography among older women in the United States. *Ann Intern Med*, *176*(9), 1172–1180. https://doi.org/10.7326/M23-0133

Literatur

Salameh et al. (2023). Screening with breast cancer mammography: Re-evaluation of current evidence. *Can Assoc Radiol J*, *74*(3), 596–599. https://doi.org/10.1177/08465371221148134

Strandberg et al. (2023). Novel predictions of invasive breast cancer risk in mammography screening cohorts. *Stat Med*, *42*(21), 3816–3837. https://doi.org/10.1002/sim.9834

Taylor et al. (2023). Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer diagnosed in England, 1993-2015: Population based observational cohort study. *BMJ*, *381*, e074684. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074684

Uematsu et al. (2023). Overcoming the limitations of screening mammography in Japan and Korea: A paradigm shift to personalized breast cancer screening based on ultrasonography. *Ultrasonography*, *42*(4), 508–517. https://doi.org/10.14366/usg.23047

van der Veer et al. (2023). Causes and consequences of delayed diagnosis in breast cancer screening with a focus on mammographic features and tumour characteristics. *Eur J Radiol*, *167*, 111048. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.111048

Vratanar & Pohar Perme (2023). Evaluating cancer screening programs using survival analysis. *Biom J*, *65*(7), e2200344. https://doi.org/10.1002/bimj.202200344

Yaffe (2023). Correction for self-selection in breast cancer screening. Comment on Dibden et al. worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer mortality. *Cancers*, *12*, 976. *Cancers*, *15*(18), 4576. https://doi.org/10.3390/cancers15184576

Zhang et al. (2023). Breast cancer risk and screening mammography frequency among multiethnic women. *Am J Prev Med*, *64*(1), 51–60. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.08.004

2022

Alenezi et al. (2022). Female healthcare workers' knowledge, attitude towards breast cancer, and perceived barriers towards mammogram screening: A multicenter study in North Saudi Arabia. *Curr Oncol*, *29*(6), 4300–4314. https://doi.org/10.3390/curroncol29060344

Balamou et al. (2022). Breast cancer incidence by age at discovery of mammographic abnormality in women participating in French organized screening campaigns. *Public Health*, *202*, 121–130. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.11.012

Blackmore et al. (2022). Annual mammographic screening reduces the risk of interval or higher stage invasive breast cancers among postmenopausal women in the Ontario breast screening program. *Can Assoc Radiol J*, *73*(3), 524–534. https://doi.org/10.1177/08465371211062883

Braitmaier et al. (2022). Effectiveness of mammography screening on breast cancer mortality - A study protocol for emulation of target trials using German health claims data. *Clin Epidemiol*, *14*, 1293–1303. https://doi.org/10.2147/CLEP.S376107

Bucchi et al. (2022). Five-year annual incidence and clinico-molecular features of breast cancer after the last negative screening mammography at age 68-69. *Eur Radiol*, *32*(2), 834–841. https://doi.org/10.1007/s00330-021-08129-9

Burch et al. (2022). A population health assessment of screening mammography on breast cancer mortality in North Carolina. *Breast Cancer Res Treat*, *196*(3), 647–656. https://doi.org/10.1007/s10549-022-06773-3

Canelo-Aybar et al. (2022). Benefits and harms of annual, biennial, or triennial breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). *Br J Cancer*, *126*(4), 673–688. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01521-8

Literatur

Christiansen et al. (2022). Change in effectiveness of mammography screening with decreasing breast cancer mortality: A population-based study. *Eur J Public Health*, *32*(4), 630–635. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac047

Ding et al. (2022). Effectiveness of organized mammography screening for different breast cancer molecular subtypes. *Cancers*, *14*(19), 4831. https://doi.org/10.3390/cancers14194831

Gasparini & Humphreys (2022). Estimating latent, dynamic processes of breast cancer tumour growth and distant metastatic spread from mammography screening data. *Stat Methods Med Res*, *31*(5), 862–881. https://doi.org/10.1177/09622802211072496

Gentle et al. (2022). Stage IV non-breast cancer patients and screening mammography: It is time to stop. *Ann Surg Oncol*, *29*(10), 6361–6366. https://doi.org/10.1245/s10434-022-12132-9

Heggland et al. (2022). Interpreting breast cancer mortality trends related to introduction of mammography screening: A simulation study. *MDM Policy Pract*, *7*(2), 23814683221131321. https://doi.org/10.1177/23814683221131321

Heindel et al. (2022). Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): A multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*, *23*(5), 601–611. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00194-2

Heinig (2022). *Evaluation of mammography screening programs: Treatment-related outcomes and importance of selected confounders [Dissertation]*. https://doi.org/10.26092/elib/2088

Karzai et al. (2022). Impact of screening mammography on treatment in young women diagnosed with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. Advance online publication. https://doi.org/10.1245/s10434-022-11581-6

Kerlikowske et al. (2022). Cumulative advanced breast cancer risk prediction model developed in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst*, *114*(5), 676–685. https://doi.org/10.1093/jnci/djac008

Li et al. (2022). Understanding mammographic breast density profile in China: A Sino-Australian comparative study of breast density using real-world data from cancer screening programs. *Asia Pac J Clin Oncol*, *18*(6), 696–705. https://doi.org/10.1111/ajco.13763

Lim et al. (2022). Breast cancer in Asia: Incidence, mortality, early detection, mammography programs, and risk-based screening initiatives. *Cancers*, *14*(17), 4218. https://doi.org/10.3390/cancers14174218

Lim et al. (2022). Mammography screening is associated with more favourable breast cancer tumour characteristics and better overall survival: Case-only analysis of 3739 Asian breast cancer patients. *BMC Med*, *20*(1), 239. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02440-y

Luu et al. (2022). Effect of mammography screening on the long-term survival of breast cancer patients: Results from the national cancer screening program in Korea. *Epidemiol Health*, *44*, e2022094. https://doi.org/10.4178/epih.e2022094

Moterani Júnior et al. (2022). Impact of coronavirus disease 2019 pandemic on breast cancer screening and detection of high-risk mammographic findings. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, *68*(6), 842–846. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220182

O'Sullivan & O'Donovan. (2022). Factors associated with breast cancer mammography screening and breast self-examination in Irish women: Results from the Irish longitudinal study on ageing (TILDA). *Acta Oncol*, *61*(11), 1301–1308. https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2143277

Literatur
Patel et al. (2022). Identifying and managing patients with elevated breast cancer risk presenting for screening mammography. *Curr Probl Diagn Radiol*, *51*(6), 838–841. https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2022.04.006 Prajapati et al. (2022). Role of mammography accessibility, deprivation and spatial effect in breast cancer screening participation in France: An observational ecological study. *Int J Health Geogr*, *21*(1), 21. https://doi.org/10.1186/s12942-022-00320-5 Regen-Tuero et al. (2022). Community-based breast cancer screening using digital breast tomosynthesis versus digital mammography: Comparison of screening performance and tumor characteristics. *AJR Am J Roentgenol*, *218*(2), 249–257. https://doi.org/10.2214/AJR.21.26384 Ryser et al. (2022). Estimation of breast cancer overdiagnosis in a U.S. breast screening cohort. *Ann Intern Med*, *175*(4), 471–478. https://doi.org/10.7326/M21-3577 Schoffer et al. (2022). *WiZen-Studie: Überlebensvorteil bei Behandlung in zertifizierten Krebszentren*. 7-15. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/GGW/2022/wido_ggw_0422_schoffer_et_al.pdf Seely et al. (2022). Breast density and risk of interval cancers: The effect of annual versus biennial screening mammography policies in Canada. *Can Assoc Radiol J*, *73*(1), 90–100. https://doi.org/10.1177/08465371211027958 Strandberg et al. (2022). Estimating distributions of breast cancer onset and growth in a Swedish mammography screening cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *31*(3), 569–577. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1011 Su (2022). Nationwide mammographic screening and breast cancer mortality in Taiwan: An interrupted time-series analysis. *Breast Cancer*, *29*(2), 336–342. https://doi.org/10.1007/s12282-021-01315-z Timmermans et al. (2022). Tumour characteristics of screen-detected and interval cancers in the Flemish breast cancer screening programme: A mammographic breast density study. Maturitas, 158, 55–60. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.12.006 Vandendaele et al. (2022). In-depth retrospective review of originally negative screening mammograms from women with confirmed breast cancer. *J Belg Soc Radiol*, *106*(1), 108. https://doi.org/10.5334/jbsr.2796 Wanders et al. (2022). Interval cancer detection using a neural network and breast density in women with negative screening mammograms. *Radiology*, *303*(2), 269–275. https://doi.org/10.1148/radiol.210832
2021
Alanko et al. (2021). Triple-negative and HER2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. *Breast Cancer Res Treat*, *187*(1), 267–274. https://doi.org/10.1007/s10549-020-06060-z Bayard et al. (2021). Screening mammography mitigates breast cancer disparities through early detection of triple negative breast cancer. *Clin Imaging*, *80*, 430–437. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.08.013 Baydoun et al. (2021). Characteristics of invasive breast cancer detected by digital breast tomosynthesis on screening and diagnostic mammograms. *Can Assoc Radiol J*, *72*(2), 242–250. https://doi.org/10.1177/0846537119888389 Bucchi et al. (2021). Incidence of interval breast cancer among women aged 45-49 in an organised mammography screening setting. *J Med Screen*, *28*(2), 207–209. https://doi.org/10.1177/0969141320946059

Literatur

Canelo-Aybar et al. (2021). Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission initiative on breast cancer. *J Med Screen*, *28*(4), 389–404. https://doi.org/10.1177/0969141321993866

Caumo et al. (2021). Repeat screening outcomes with digital breast tomosynthesis plus synthetic mammography for breast cancer detection: Results from the prospective Verona pilot study. *Radiology*, *298*(1), 49–57. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201246

Chen et al. (2021). The relationship between missed breast cancers on mammography in a test-set based assessment scheme and real-life performance in a national breast screening programme. *Eur J Radiol*, *142*, 109881. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109881

Chin et al. (2021). Breast cancer screening patterns in Jamaican women: Review of the largest national mammography clinic. *BMC Womens Health*, *21*(1), 176. https://doi.org/10.1186/s12905-021-01295-4

Choi et al. (2021). Effectiveness of the Korean national cancer screening program in reducing breast cancer mortality. *NPJ Breast Cancer*, *7*(1), 83. https://doi.org/10.1038/s41523-021-00295-9

Duffy et al. (2021). Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: A prospective study. *Radiology*, *299*(3), 541–547. https://doi.org/10.1148/radiol.2021203935

Harada-Shoji et al. (2021). Evaluation of adjunctive ultrasonography for breast cancer detection among women aged 40-49 years with varying breast density undergoing screening mammography: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, *4*(8), e2121505. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21505

Ho et al. (2021). Breast cancer risk stratification for mammographic screening: A nation-wide screening cohort of 24,431 women in Singapore. *Cancer Med*, *10*(22), 8182–8191. https://doi.org/10.1002/cam4.4297

Hofvind et al. (2021). Interval and subsequent round breast cancer in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography screening. *Radiology*, *300*(1), 66–76. https://doi.org/10.1148/radiol.2021203936

Houssami et al. (2021). Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine*, *34*, 100804. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100804

Hsieh (2021). Effect of accessibility improvement in a national population-based breast cancer screening policy on mammography utilization among women with comorbid conditions in Taiwan. *Soc Sci Med*, *284*, 114245. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114245

Karavasiloglou et al. (2021). Risk for invasive cancers in women with breast cancer i*n situ*: Results from a population not covered by organized mammographic screening. *Front Oncol*, *11*, 606747. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.606747

Lameijer et al. (2021). Trends in delayed breast cancer diagnosis after recall at screening mammography. *Eur J Radiol*, *136*, 109517. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109517

Mao et al. (2021). 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*, *28*(2), 200–206. https://doi.org/10.1177/0969141320918283

Maroni et al. (2021). A case-control study to evaluate the impact of the breast screening programme on mortality in England. *Br J Cancer*, *124*(4), 736–743. https://doi.org/10.1038/s41416-020-01163-2

Literatur
Moorman et al. (2021). Annual screening mammography associated with lower stage breast cancer compared with biennial screening. *AJR Am J Roentgenol*, *217*(1), 40–47. https://doi.org/10.2214/AJR.20.23467
Mubarik et al. (2021). Epidemiological and sociodemographic transitions of female breast cancer incidence, death, case fatality and DALYs in 21 world regions and globally, from 1990 to 2017: An age-period-cohort analysis. *J Adv Res*, *37*, 185–196. https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.07.012
Murray et al. (2021). Causal survival analysis: A guide to estimating intention-to-treat and per-protocol effects from randomized clinical trials with non-adherence. *Res Methods Med Helath Sci, 2*(1), 39-49. https://doi.org/10.1177/2632084320961043
Niell et al. (2021). Distribution of estimated lifetime breast cancer risk among women undergoing screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*, *217*(1), 48–55. https://doi.org/10.2214/AJR.20.23333
Patel et al. (2021). Assessment of screening mammography recommendations by breast cancer centers in the US. *JAMA Intern Med*, *181*(5), 717–719. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.0157
Seigneurin et al. (2021). Association of mammography screening with a reduction in breast cancer mortality: A modeling study using population-based data from 2 French departments. *Am J Epidemiol*, *190*(5), 827–835. https://doi.org/10.1093/aje/kwaa218
Sharma et al. (2021). Breast cancer in the elderly: An observational study investigating compliance of screening mammography in an underserved community. *World J Oncol*, *12*(5), 155–164. https://doi.org/10.14740/wjon1397
Toss et al. (2021). Two-month stop in mammographic screening significantly impacts on breast cancer stage at diagnosis and upfront treatment in the COVID era. *ESMO Open*, *6*(2), 100055. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100055
Walter et al. (2021). Estimating the rate of overdiagnosis with prostate cancer screening: Evidence from the Finnish component of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer Causes Control*, *32*(11), 1299–1313. https://doi.org/10.1007/s10552-021-01480-8
Won et al. (2021). Survival rates of breast cancer patients aged 40 to 49 Years according to detection modality in Korea: Screening ultrasound versus mammography. *Korean J Radiol*, *22*(2), 159–167. https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0588
Yi et al. (2021). Addition of screening breast US to digital mammography and digital breast tomosynthesis for breast cancer screening in women at average risk. *Radiology*, *298*(3), 568–575. https://doi.org/10.1148/radiol.2021203134
Zeng et al. (2021). Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. *Breast*, *59*, 270–278. https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.016
Zhang et al. (2021). Function-related indicators and outcomes of screening mammography in older women: Evidence from the breast cancer surveillance consortium cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *30*(8), 1582–1590. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0152
2020
Abdolell et al. (2020). Assessing breast cancer risk within the general screening population: Developing a breast cancer risk model to identify higher risk women at mammographic screening. *Eur Radiol*, *30*(10), 5417–5426. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06901-x
Abrahamsson et al. (2020). Continuous tumour growth models, lead time estimation and length bias in breast cancer screening studies. *Stat Methods Med Res*, *29*(2), 374–395. https://doi.org/10.1177/0962280219832901

Literatur

Açucena Vieira Alves & Weller (2020). Breast cancer risk perception and mammography screening behavior of women in Northeast Brazil. *Womens Health Rep*, *1*(1), 150–158. https://doi.org/10.1089/whr.2019.0026

Adami et al. (2020). Assessment of cancer screening effectiveness in the era of screening programs. *Eur J Epidemiol*, *35*(10), 891–897. https://doi.org/10.1007/s10654-020-00684-7

Austin et al. (2020). Comparing the high-dimensional propensity score for use with administrative data with propensity scores derived from high-quality clinical data. *Stat Methods Med Res*, *29*(2), 568–588. https://doi.org/10.1177/0962280219842362

Bell (2020). Mammographic density and breast cancer screening. *Climacteric*, *23*(5), 460–465. https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1785418

Bernardi 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. https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.012

Burton & Stevenson (2020). Assessment of breast cancer mortality trends associated with mammographic screening and adjuvant therapy from 1986 to 2013 in the State of Victoria, Australia. *JAMA Netw Open*, *3*(6), e208249. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8249

Cohen et al. (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

Corrao et al. (2020). Influence of adherence with guideline-driven recommendations on survival in women operated for breast cancer: Real-life evidence from Italy. *Breast*, *53*, 51–58. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.010

Dang et al. (2020). Comparing tumor characteristics and rates of breast cancers detected by screening digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *AJR Am J Roentgenol*, *214*(3), 701–706. https://doi.org/10.2214/AJR.18.21060

de Munck et al. (2020). Impact of mammographic screening and advanced cancer definition on the percentage of advanced-stage cancers in a steady-state breast screening programme in the Netherlands. *Br J Cancer*, *123*(7), 1191–1197. https://doi.org/10.1038/s41416-020-0968-6

Demb et al. (2020). Screening mammography outcomes: Risk of breast cancer and mortality by comorbidity score and age. *J Natl Cancer Inst*, *112*(6), 599–606. https://doi.org/10.1093/jnci/djz172

Dibden et al. (2020). Worldwide review and meta-analysis of cohort studies measuring the effect of mammography screening programmes on incidence-based breast cancer mortality. *Cancers*, *12*(4), 976. https://doi.org/10.3390/cancers12040976

Dickerman et al. (2020). Emulating a target trial in case-control designs: An application to statins and colorectal cancer. *Int J Epidemiol*, *49*(5), 1637–1646. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa144

Duffy et al. (2020). Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*, *126*(13), 2971–2979. https://doi.org/10.1002/cncr.32859

Duffy et al. (2020). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK age trial): Final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, *21*(9), 1165–1172. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3

Duffy et al. (2020). Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: Long-term follow-up of the UK age RCT. *Health Technol Assess*, *24*(55), 1–24. https://doi.org/10.3310/hta24550

Literatur

Farr et al. (2020). Examining breast cancer screening behavior among southern black women after the 2009 US preventive services task force mammography guideline revisions. *J Community Health*, *45*(1), 20–29. https://doi.org/10.1007/s10900-019-00697-8

Fritz et al. (2020). Influence of sociodemographic factors on type of and stage at diagnosis in breast cancer, *Gesundheitswesen*, *82*(8-09), 684–690. https://doi.org/10.1055/a-0938-4111

García-Albéniz et al. (2020). Continuation of annual screening mammography and breast cancer mortality in women older than 70 years. *Ann Intern Med*, *172*(6), 381–389. https://doi.org/10.7326/M18-1199

Giampietro et al. (2020). Accuracy and effectiveness of mammography versus mammography and tomosynthesis for population-based breast cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, *10*(1), 7991. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64802-x

Hong 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. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190951

Katalinic et al. (2020). Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*, *147*(3), 709–718. https://doi.org/10.1002/ijc.32767

Kaucher et al. (2020). Breast cancer incidence and mammography screening among resettlers in Germany. *BMC Public Health*, *20*(1), 417. https://doi.org/10.1186/s12889-020-08534-7

Khil 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), 174. https://doi.org/10.1186/s12885-020-6646-5

Lameijer et al. (2020). Delayed breast cancer diagnosis after repeated recall at biennial screening mammography: An observational follow-up study from the Netherlands. *Br J Cancer*, *123*(2), 325–332. https://doi.org/10.1038/s41416-020-0870-2

Le & Adler (2020). Is mammography screening beneficial: An individual-based stochastic model for breast cancer incidence and mortality. *PLoS Comput Biol*, *16*(7), e1008036. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008036

Lousdal et al. (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. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa029

Lynge et al. (2020). Breast cancer mortality and overdiagnosis after implementation of population-based screening in Denmark. *Breast Cancer Res Treat*, *184*(3), 891–899. https://doi.org/10.1007/s10549-020-05896-9

Maiz et al. (2020). Mammography correlates to better survival rates in breast cancer patients: A 20-year experience in a university health institution. *Ecancermedicalscience*, *14*, 1005. https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1005

Mannu 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. *BMJ*, *369*, m1570. https://doi.org/10.1136/bmj.m1570

Maringe 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. *Int J Epidemiol*, *49*(5), 1719–1729. https://doi.org/10.1093/ije/dyaa057

Literatur
Niraula et al. (2020). Incidence, characteristics, and outcomes of interval breast cancers compared with screening-detected breast cancers. *JAMA Netw Open*, *3*(9), e2018179. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18179
Njor et al. (2020). Breast cancer survivors' risk of interval cancers and false positive results in organized mammography screening. *Cancer Med*, *9*(16), 6042–6050. https://doi.org/10.1002/cam4.3182
Rahbar et al. (2020). Optimal screening in breast cancer survivors with dense breasts on mammography. *JCO*, *38*(33), 3833–3840. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01641
Rundle et al. (2020). Women's views about breast cancer prevention at mammography screening units and well women's clinics. *Curr Oncol*, *27*(3), e336–e342. https://doi.org/10.3747/co.27.5755
Shen et al. (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
Sprague et al. (2020). Assessment of radiologist performance in breast cancer screening using digital breast tomosynthesis vs digital mammography. *JAMA Netw Open*, *3*(3), e201759. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1759
Steponavičienė et al. (2020). Breast cancer screening program in Lithuania: Trends in breast cancer mortality before and during the introduction of the mammography screening program. *Acta Med Litu*, *27*(2), 61–69. https://doi.org/10.15388/Amed.2020.27.2.3
Van Ourti et al. (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. *Int J Cancer*, *146*(8), 2201–2208. https://doi.org/10.1002/ijc.32584
Večeřová et al. (2020). Risk of breast cancer revealed by mammographic screening in Czech women aged 40-45 years, a monocentric cohort study. *Diagnostics (Basel)*, *10*(9), 726. https://doi.org/10.3390/diagnostics10090726
Zielonke et al. (2020). Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer*, *127*, 191–206. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010
2019
Aarts 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
Bahl & Lehman (2019). Breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: Not all mammography is equal. *JAMA Oncol*, *5*(5), 642–643. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7056
Balazy et al. (2019). Association between primary language, a lack of mammographic screening, and later stage breast cancer presentation. *Cancer*, *125*(12), 2057–2065. https://doi.org/10.1002/cncr.32027
Bick 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 Res Treat*, *175*(1), 217–228. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05152-9
Blanks 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. https://doi.org/10.1148/radiol.2018181426
Brito et al. (2019). Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings. *Sci Rep*, *9*(1), 14144. https://doi.org/10.1038/s41598-019-50504-6

Literatur

Choi et al. (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. https://doi.org/10.1148/radiol.2019181844

Choi 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

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. *Lancet*, *394*(10204), 1159–1168. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X

Conant et al. (2019). Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density. *JAMA Oncol*, *5*(5), 635–642. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.7078

Czwikla et al. (2019). Assessing and explaining geographic variations in mammography screening participation and breast cancer incidence. *Front Oncol*, *9*, 909. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00909

Darcey 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

De Mil 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

Duffy et al. (2019). Reply to the incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*, *125*(12), 2130–2131. https://doi.org/10.1002/cncr.32007

Fann et al. (2019). Impact of overdiagnosis on long-term breast cancer survival. *Cancers*, *11*(3), 325. https://doi.org/10.3390/cancers11030325

Fujii et al. (2019). Detection rates for benign and malignant diagnoses on breast cancer screening with digital breast tomosynthesis in a statewide mammography registry study. *AJR Am J Roentgenol*, *212*(3), 706–711. https://doi.org/10.2214/AJR.18.20255

García-Albéniz et al. (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

Giannakeas & Narod (2019). The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*, *125*(12), 2130. https://doi.org/10.1002/cncr.32008

Grimm et al. (2019). Frequency of breast cancer thoughts and lifetime risk estimates: A multi-institutional survey of women undergoing screening mammography. *J Am Coll Radiol*, *16*(10), 1393–1400. https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.12.031

Hackshaw (2012). The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: Building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 1–2. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012074

Hamann et al. (2019). Detection of early breast cancer beyond mammographic screening: A promising biomarker panel. *Biomark Med*, *13*(13), 1107–1117. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0085

Harding et al. (2019). Long-term relationships between screening rates, breast cancer characteristics, and overdiagnosis in US counties, 1975-2009. *Int J Cancer*, *144*(3), 476–488. https://doi.org/10.1002/ijc.31904

Literatur

He et al. (2019). Discontinuation of adjuvant hormone therapy among breast cancer patients not previously attending mammography screening. *BMC Med*, *17*(1), 24. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1252-6

Hofvind 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

Iwamoto et al. (2019). Development of breast cancer mortality considering the implementation of mammography screening programs - a comparison of western European countries. *BMC Public Health*, *19*(1), 823. https://doi.org/10.1186/s12889-019-7166-6

Jatoi et al. (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

Karavasiloglou 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. *J Cancer Res Clin Oncol*, *145*(3), 653–660. https://doi.org/10.1007/s00432-018-2822-2

Kerlikowske et al. (2019). Strategies to identify women at high risk of advanced breast cancer during routine screening for discussion of supplemental imaging. *JAMA Intern Med*, *179*(9), 1230–1239. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1758

Kim 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

Koh et al. (2019). Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: Literature review and single-centre retrospective series. *Histopathology*, *74*(7), 970–987. https://doi.org/10.1111/his.13837

Lång (2019). The coming of age of breast tomosynthesis in screening. *Radiology*, *291*(1), 31–33. https://doi.org/10.1148/radiol.2019190181

Langner et al. (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. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026834

Lee et al. (2019). Performance of screening ultrasonography as an adjunct to screening mammography in women across the spectrum of breast cancer Risk. *JAMA Intern Med*, *179*(5), 658–667. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.8372

Lehman et al. (2019). Association of magnetic resonance imaging and a 12-gene expression assay with breast ductal carcinoma in situ treatment. *JAMA Oncol*, *5*(7), 1036–1042. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6269

Lynge et al. (2019). Mammographic density and screening sensitivity, breast cancer incidence and associated risk factors in Danish breast cancer screening. *J Clin Med*, *8*(11), 2021. https://doi.org/10.3390/jcm8112021

Marzouq Muhanna & Floyd (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. https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.10.003

McElfish et al. (2019). Mobile mammography screening as an opportunity to increase access of rural women to breast cancer research studies. *Breast Cancer*, *13*. https://doi.org/10.1177/1178223419876296

Literatur

Møller et al. (2019). Effect of organized mammography screening on breast cancer mortality: A population-based cohort study in Norway. *Int J Cancer*, *144*(4), 697–706. https://doi.org/10.1002/ijc.31832

Morrell et al. (2019). Absence of sustained breast cancer incidence inflation in a national mammography screening programme. *J Med Screen*, *26*(1), 26–34. https://doi.org/10.1177/0969141318775766

Napolitano et al. (2019). Change in mammographic density across birth cohorts of Dutch breast cancer screening participants. *Int J Cancer*, *145*(11), 2954–2962. https://doi.org/10.1002/ijc.32210

Paulo 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 Quality Life Outcomes*, *17*(1), 17. https://doi.org/10.1186/s12955-019-1090-4

Peisl et al. (2019). Comparison between opportunistic and organised breast cancer mammography screening in the Swiss canton of Fribourg. *BMC Cancer*, *19*(1), 469. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5706-1

Perron et al. (2019). Breast cancer subtype and screening sensitivity in the Quebec mammography screening program. *J Med Screen*, *26*(3), 154–161. https://doi.org/10.1177/0969141318816736

Pierre-Victor & Pinsky (2019). Association of nonadherence to cancer screening examinations with mortality from unrelated causes: A secondary analysis of the PLCO cancer screening trial. *JAMA Intern Med*, *179*(2), 196–203. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5982

Ponti et al. (2019). Low-grade screen-detected ductal carcinoma in situ progresses more slowly than high-grade lesions: Evidence from an international multi-centre study. *Breast Cancer Res Treat*, *177*(3), 761–765. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05333-6

Prange et al. (2019). Higher detection rates of biologically aggressive breast cancers in mammography screening than in the biennial interval. *RoFo*, *191*(2), 130–136. https://doi.org/10.1055/a-0657-3970

Roark et al. (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. *AJR Am J Roentgenol*, *212*(2), 271–279. https://doi.org/10.2214/AJR.18.19916

Román et al. (2019). Long-term risk of screen-detected and interval breast cancer after false-positive results at mammography screening: Joint analysis of three national cohorts. *Br J Cancer*, *120*(2), 269–275. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0358-5

Saadatmand 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

Schapira 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 Pract*, *4*(1). https://doi.org/10.1177/2381468318812889

Schmuker (eds) (2019) *Versorgungs-Report: Früherkennung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. https://doi.org/10.32745/9783954664542.

Shen et al. (2019). Deep learning to improve breast cancer detection on screening mammography. *Sci Rep*, *9*(1), 12495. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48995-4

Singh et al. (2019). Cancer incidence and mortality patterns in women with breast symptoms in the mammography screening programme: A matched cohort analysis. *Int J Cancer*, *144*(12), 2928–2935. https://doi.org/10.1002/ijc.32035

Literatur

Singh et al. (2019). Correction: Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: Population-based matched cohort study. *Br J Cancer*, *120*(7), 773–774. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0417-6

Skaane et al. (2019). Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: The Oslo tomosynthesis screening trial. *Radiology*, *291*(1), 23–30. https://doi.org/10.1148/radiol.2019182394

Steponaviciene et al. (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). https://doi.org/10.1177/1073274818821096

Tabár 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. https://doi.org/10.1002/cncr.31840

Taylor et al. (2019). Breast cancer mortality and screening mammography in New Zealand: Incidence-based and aggregate analyses. *J Med Screen*, *26*(1), 35–43. https://doi.org/10.1177/0969141318776039

Théberge et al. (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 Res Treat*, *174*(2), 525–535. https://doi.org/10.1007/s10549-018-05095-7

Trocchi et al. (2019). Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *Eur J Epidemiol*, *34*(12), 1143–1150. https://doi.org/10.1007/s10654-019-00570-x

Waheed 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

Waks & Winer (2019). Breast cancer treatment: A review. *JAMA*, *321*(3), 288–300. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323

Williams 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), e0211488. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211488

Yeom et al. (2019). Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: Factors and causes associated with non-detection. *BMC Med Imaging*, *19*(1), 2. https://doi.org/10.1186/s12880-018-0303-3

2018

Aboutalib et al. (2018). Deep learning to distinguish recalled but benign mammography images in breast cancer screening. *Clin Cancer Res*, *24*(23), 5902–5909. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1115

Ahn et al. (2018). Impact of screening mammography on treatment in women diagnosed with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, *25*(10), 2979–2986. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6646-8

Albert et al. (2019). S3 guideline breast cancer: Update on early detection, and mammography screening. *Radiologe*, *59*(1), 13–18. https://doi.org/10.1007/s00117-018-0473-6

Bahl et al. (2018). Breast cancer characteristics associated with 2D digital mammography versus digital breast tomosynthesis for screening-detected and interval cancers. *Radiology*, *287*(1), 49–57. https://doi.org/10.1148/radiol.2017171148

Barratt et al. (2018). Reform of the national screening mammography program in France. *JAMA Intern Med*, *178*(2), 177–178. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5836

Beau et al. (2018). Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. *JCO*, *36*(30), 2988–2994. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0270

Literatur

Bravi et al. (2018). Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: A nested case-control study within the FRiCaM study. *Cancer Med*, *7*(5), 2145–2152. https://doi.org/10.1002/cam4.1427

Braun et al. (2018). Differences in breast cancer characteristics by mammography screening participation or non-participation. *Dtsch Arztebl Int*, *115*(31-32), 520–527. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0520

Broeders et al. (2018). The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: A literature review. *BMC Cancer*, *18*(1), 860. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4666-1

Buchmueller & Goldzahl (2018). The effect of organized breast cancer screening on mammography use: Evidence from France. *Health Econ*, *27*(12), 1963–1980. https://doi.org/10.1002/hec.3813

Burnside et al. (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. https://doi.org/10.1148/radiol.2018171539

Caumo 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 Res Treat*, *170*(2), 391–397. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4756-4

Czwikla et al. (2018). A cohort study of mammography screening finds that comorbidity measures are insufficient for controlling selection bias. *J Clin Epidemiol*, *104*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.07.014

Davies et al. (2018). Defining, estimating, and communicating overdiagnosis in cancer screening. *Ann Intern Med*, *169*(1), 36–43. https://doi.org/10.7326/M18-0694

de Munck et al. (2018). Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program?. *Int J Cancer*, *143*(4), 842–850. https://doi.org/10.1002/ijc.31388

Demchig et al. (2018). Mammographic detection of breast cancer in a non-screening country. *Br J Radiol 91*(1091), 20180071. https://doi.org/10.1259/bjr.20180071

Duffy et al. (2018). Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer*, *88*, 48–56. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.022

Geiger-Gritsch et al. (2018). Performance of 4 years of population-based mammography screening for breast cancer combined with ultrasound in Tyrol / Austria. *Wien Klin Wochenschr*, *130*(3-4), 92–99. https://doi.org/10.1007/s00508-017-1293-9

Gianino et al. (2018). Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: Trajectories of attendance rates. *BMC Public Health*, *18*(1), 1236. https://doi.org/10.1186/s12889-018-6155-5

Habbema (2018). Statistical analysis and decision making in cancer screening. *Eur J Epidemiol*, *33*(5), 433–435. https://doi.org/10.1007/s10654-018-0406-8

Hanley & Njor (2018). Disaggregating the mortality reductions due to cancer screening: Model-based estimates from population-based data. *Eur J Epidemiol*, *33*(5), 465–472. https://doi.org/10.1007/s10654-017-0339-7

Haug et al. (2018). Evaluation of organized cancer screening programs: General aspects and current status in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *61*(12), 1500–1504. https://doi.org/10.1007/s00103-018-2831-y

Herrmann et al. (2018). Impact of mammography screening programmes on breast cancer mortality in Switzerland, a country with different regional screening policies. *BMJ Open*, *8*(3), e017806. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017806

Literatur

Hjerkind et al. (2018). Volumetric mammographic density, age-related decline, and breast cancer risk factors in a national breast cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *27*(9), 1065–1074. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0151

Hofvind et al. (2018). Interval breast cancer rates and histopathologic tumor characteristics after false-positive findings at mammography in a population-based screening program. *Radiology*, *287*(1), 58–67. https://doi.org/10.1148/radiol.2017162159

Houssami (2018). Evidence on synthesized two-dimensional mammography versus digital mammography when using tomosynthesis (three-dimensional Mammography) for population breast cancer screening. *Clin Breast Cancer*, *18*(4), 255–260.e1. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.09.012

Houssami 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

Karim et al. (2018). Can we train machine learning methods to outperform the high-dimensional propensity score algorithm?. *Epidemiology*, 29(2), 191–198. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000787

Kim et al. (2018). Applying data-driven imaging biomarker in mammography for breast cancer screening: Preliminary study. *Sci Rep*, *8*(1), 2762. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21215-1

Lund et al. (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. *Eur J Cancer*, *89*, 102–112. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.003

Lungulescu et al. (2018). The effect of psychoeducation on anxiety in women undergoing their initial breast cancer screening mammography. *J Nerv Ment Dis*, *206*(12), 931–934. https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000904

Marinovich et al. (2018). Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography: A meta-analysis of cancer detection and recall. *J Natl Cancer Inst*, *110*(9), 942–949. https://doi.org/10.1093/jnci/djy121

McCarthy et al. (2018). Breast cancer with a poor prognosis diagnosed after screening mammography with negative results. *JAMA Oncol*, *4*(7), 998–1001. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0352

Miller (2018). The role of screening mammography in the era of modern breast cancer treatment. *Climacteric*, *21*(3), 204–208. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1392503

Moshina et al. (2018). Breast compression parameters and mammographic density in the Norwegian breast cancer screening programme. *Eur Radiol*, *28*(4), 1662–1672. https://doi.org/10.1007/s00330-017-5104-5

Neal et al. (2018). Harms of restrictive risk-based mammographic breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*, *210*(1), 228–234. https://doi.org/10.2214/AJR.17.18120

Nguyen et al. (2018). Detection of a mammographically occult breast cancer with a challenging clinical history. *Cureus*, *10*(11), e3594. https://doi.org/10.7759/cureus.3594

O'Brien et al. (2018). Screening status, tumour subtype, and breast cancer survival: A national population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*, *172*(1), 133–142. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4877-9

Otto et al. (2018). Assessing the relationship between fear of cancer recurrence and health care utilization in early-stage breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*, *12*(6), 775–785. https://doi.org/10.1007/s11764-018-0714-8

Literatur

Pashayan et al. (2018). Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer: A life-table model. *JAMA Oncol*, *4*(11), 1504–1510. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1901

Pattacini 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. https://doi.org/10.1148/radiol.2018172119

Ponti et al. (2017). Cancer screening in the European Union (2017). *Report of the implementation of the Council recommendation on cancer screening*. 333 pp. https://health.ec.europa.eu/document/download/911ecf9b-0ae2-4879-93e6-b750420e9dc0_en

Poorolajal et al. (2018). Breast cancer screening (BCS) chart: A basic and preliminary model for making screening mammography more productive and efficient. *J Public Health (Oxf)*, *40*(2), e118–e125. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdx052

Sadigh et al. (2018). Downstream breast imaging following screening mammography in medicare patients with advanced cancer: A population-based study. *J Gen Inter Med*, *33*(3), 284–290. https://doi.org/10.1007/s11606-017-4212-x

Schmidt et al. (2018). Determinants of physical, affective, and cognitive fatigue during breast cancer therapy and 12 months follow-up. *Int J Cancer*, *142*(6), 1148–1157. https://doi.org/10.1002/ijc.31138

Schreutelkamp et al. (2019). Breast cancers missed by screening radiologists can be detected by reading mammograms at a distance. *Ir J Med Sci*, *188*(1), 289–293. https://doi.org/10.1007/s11845-018-1828-8

Shen et al. (2018). The impact of false positive breast cancer screening mammograms on screening retention: A retrospective population cohort study in Alberta, Canada. *Can J Public Health*, *108*(5-6), e539–e545. https://doi.org/10.17269/cjph.108.6154

Singh et al. (2018). Association of symptoms and interval breast cancers in the mammography-screening programme: Population-based matched cohort study. *Br J Cancer*, *119*(11), 1428–1435. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0308-2

Sopik & Narod (2018). The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, *170*(3), 647–656. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4796-9

Sparano et al. (2018). Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*, *379*(2), 111–121. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710

Stand & Jöckel (2018). Einfluss des Krebs-Screenings auf die Gesamtmortalität. *Dtsch rztebl Int, 115*(29-30), 481-486. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0481

Stone (2018). Should breast cancer screening programs routinely measure mammographic density?. *J Med Imaging Radiat Oncol*, *62*(2), 151–158. https://doi.org/10.1111/1754-9485.12652

Tabar et al. (2018). Effect of mammography screening on mortality by histological grade. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *27*(2), 154–157. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0487

Tóth et al. (2018). Short- and long-term (10-year) results of an organized, population-based breast cancer screening program: Comparative, observational study from Hungary. *World J Surg*, *42*(5), 1396–1402. https://doi.org/10.1007/s00268-018-4486-0

van Bommel 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

Literatur

van den Broek et al. (2018). Comparing CISNET breast cancer incidence and mortality predictions to observed clinical trial results of mammography screening from ages 40 to 49. *Med Decis Making*, *38*(1_suppl), 140S–150S. https://doi.org/10.1177/0272989X17718168

van Leeuwen 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 Qual Life Outcomes*, *16*(1), 114. https://doi.org/10.1186/s12955-018-0920-0

Yaffe et al. (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

2017

Andersson et al. (2017). Assessment of lead-time bias in estimates of relative survival for breast cancer. *Cancer Epidemiol*, *46*, 50–56. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.12.004

Andreano et al. (2017). Adherence to guidelines and breast cancer patients survival: A population-based cohort study analyzed with a causal inference approach. *Breast Cancer Res Treat*, *164*(1), 119–131. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4210-z

Autier & Boniol (2017). Questionable method for estimating the influence of mammography screening on breast cancer mortality in the Netherlands. *Int J Cancer*, *141*(8), 1707–1708. https://doi.org/10.1002/ijc.30874

Autier et al. (2017). Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: Population based study. *BMJ*, *359*, j5224. https://doi.org/10.1136/bmj.j5224

Dabbous et al. (2017). Impact of a false-positive screening mammogram on subsequent screening behavior and stage at breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *26*(3), 397–403. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0524

Denkert et al. (2017). Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet*, *389*(10087), 2430–2442. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32454-0

Engmann et al. (2017). Population-attributable risk proportion of clinical risk factors for breast cancer. *JAMA Oncol*, *3*(9), 1228–1236. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6326

Gabrielson et al. (2017). Cohort profile: The Karolinska mammography project for risk prediction of breast cancer (KARMA). *Int J Epidemiol*, *46*(6), 1740–1741g. https://doi.org/10.1093/ije/dyw357

Gibbons et al. (2017). The effect of mode of detection of breast cancer on stress and distress. *Psychooncology*, *26*(6), 787–792. https://doi.org/10.1002/pon.4227

Harbeck & Gnant (2017). Breast cancer. *Lancet*, *389*(10074), 1134–1150. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8

Houssami & Hunter (2017). The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer*, *3*, 12. https://doi.org/10.1038/s41523-017-0014-x

Jacklyn et al. (2017). Trends in stage-specific breast cancer incidence in New South Wales, Australia: Insights into the effects of 25 years of screening mammography. *Breast Cancer Res Treat*, *166*(3), 843–854. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4443-x

Johns et al. (2017). Effect of population breast screening on breast cancer mortality up to 2005 in England and Wales: An individual-level cohort study. *Br J Cancer*, *116*(2), 246–252. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.415

Literatur

Kuchenbaecker et al. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, *317*(23), 2402–2416. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112

Lannin & Wang (2017). Are small breast cancers good because they are small or small because they are good?. *N Engl J Med*, *376*(23), 2286–2291. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1613680

Lehman et al. (2017). National performance benchmarks for modern screening digital mammography: Update from the breast cancer surveillance consortium. *Radiology*, *283*(1), 49–58. https://doi.org/10.1148/radiol.2016161174

Loibl & Gianni (2017). HER2-positive breast cancer. *Lancet*, *389*(10087), 2415–2429. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5

M Ali et al. (2017). Mathematical modelling of radiation-induced cancer risk from breast screening by mammography. *Eur J Radiol*, *96*, 98–103. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.10.003

Molinié et al. (2017). Breast cancer incidence: Decreasing trend in large tumours in women aged 50-74. *J Med Screen*, *24*(4), 189–194. https://doi.org/10.1177/0969141316672894

Morrell et al. (2017). Mammography service screening and breast cancer mortality in New Zealand: A national cohort study 1999-2011. *Br J Cancer*, *116*(6), 828–839. https://doi.org/10.1038/bjc.2017.6

Oberaigner et al. (2017). Reduction in advanced breast cancer after introduction of a mammography screening program in Tyrol/Austria. *Breast*, *33*, 178–182. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.04.002

Pan et al. (2017). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*, *377*(19), 1836–1846. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830

Puliti et al. (2017). Advanced breast cancer rates in the epoch of service screening: The 400,000 women cohort study from Italy. *Eur J Cancer*, *75*, 109–116. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.030

Raichand et al. (2017). Conclusions in systematic reviews of mammography for breast cancer screening and associations with review design and author characteristics. *Syst Rev*, *6*(1), 105. https://doi.org/10.1186/s13643-017-0495-6

Sankatsing et al. (2017). The effect of population-based mammography screening in Dutch municipalities on breast cancer mortality: 20 years of follow-up. *Int J Cancer*, 141(4), 671–677. https://doi.org/10.1002/ijc.30754

Starker et al. (2017). Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. *J Health Monitoring, 2*(4), 74-80. https://doi.org/10.25646/2828

Turner et al. (2017). Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet*, *389*(10087), 2403–2414. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32419-9

van Bommel et al. (2017). Interval breast cancer characteristics before, during and after the transition from screen-film to full-field digital screening mammography. *BMC Cancer*, *17*(1), 315. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3294-5

Weigel et al. (2017). Digital mammography screening: Sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol*, 27(7), 2744–2751. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4636-4

Yu et al. (2017). Women's awareness and perceived importance of the harms and benefits of mammography screening: Results from a 2016 national survey. *JAMA Intern Med*, *177*(9), 1381–1382. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2247

Literatur

2016

Abdolell et al. (2016). Utility of relative and absolute measures of mammographic density vs clinical risk factors in evaluating breast cancer risk at time of screening mammography. *Br J Radiol*, *89*(1059), 20150522. https://doi.org/10.1259/bjr.20150522

Bernardi et al. (2016). Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): A population-based prospective study. *Lancet Oncol*, *17*(8), 1105–1113. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30101-2

Bleyer et al. (2016). Impact of screening mammography on breast cancer mortality. *Int J Cancer*, *138*(8), 2003–2012. https://doi.org/10.1002/ijc.29925

Burnside et al. (2016). A pragmatic approach to determine components of optimal screening mammography practice. *JAMA*, *315*(18), 1951–1953. https://doi.org/10.1001/jama.2016.4530

Colleoni et al. (2016). Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the international breast cancer study group trials I to V. *JCO*, *34*(9), 927–935. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3504

Conant et al. (2016). Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography compared to digital mammography alone: A cohort study within the PROSPR consortium. *Breast Cancer Res Treat*, *156*(1), 109–116. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3695-1

Douglas et al. (2016). Socioeconomic inequalities in breast and cervical screening coverage in England: Are we closing the gap?. *J Med Screen*, *23*(2), 98–103. https://doi.org/10.1177/0969141315600192

Duffy et al. (2016). Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: A retrospective population-based study. *Lancet Oncol*, *17*(1), 109–114. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00446-5

Elmore (2016). Solving the problem of overdiagnosis. *N Engl J Med*, *375*(15), 1483–1486. https://doi.org/10.1056/NEJMe1608683

Fenton et al. (2016). Validation of a medicare claims-based algorithm for identifying breast cancers detected at screening mammography. *Med Care*, *54*(3), e15–e22. https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3182a303d7

Gulati et al. (2016). Conditions for valid empirical estimates of cancer overdiagnosis in randomized trials and population studies. *Am J Epidemiol*, *184*(2), 140–147. https://doi.org/10.1093/aje/kwv342

Heinävaara et al. (2016). Impact of organised mammography screening on breast cancer mortality in a case-control and cohort study. *Br J Cancer*, *114*(9), 1038–1044. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.68

Heywang-Köbrunner et al. (2016). Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian national breast cancer screening study (CNBSS). *Eur Radiol*, *26*(2), 342–350. https://doi.org/10.1007/s00330-015-3849-2

Hodgson et al. (2016). Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. *Breast*, *27*, 52–61. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.01.002

Hoffmann et al. (2016). B3-lesions of the breast and cancer risk - an analysis of mammography screening patients. *Mol Clin Oncol*, *4*(5), 705–708. https://doi.org/10.3892/mco.2016.790

Hofvind et al. (2016). Mode of detection: An independent prognostic factor for women with breast cancer. *J Med Screen*, *23*(2), 89–97. https://doi.org/10.1177/0969141315604006

Literatur

Houssami et al. (2016). Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: A pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials. *Breast*, *26*, 119–134. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.01.007

IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. (2016). Breast cancer screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention,* 15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546556/

Jacklyn et al. (2016). Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: Improving information on the effects of attending screening mammography. *Br J Cancer*, *114*(11), 1269–1276. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.90

James et al. (2016). The impact of mammographic screening on the surgical management of breast cancer. *J Surg Oncol*, *113*(5), 496–500. https://doi.org/10.1002/jso.24184

Lousdal et al. (2016). Effect of organised mammography screening on stage-specific incidence in Norway: Population study. *Br J Cancer*, *114*(5), 590–596. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.8

Lundqvist et al. (2016). Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*, *26*(5), 804–813. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw070

Maas et al. (2016). Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA Oncol*, *2*(10), 1295–1302. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1025

Malek & Kääb-Sanyal (2016). Implementation of the German mammography screening program (German MSP) and first results for initial examinations, 2005-2009. *Breast Care (Basel)*, *11*(3), 183–187. https://doi.org/10.1159/000446359

Massat et al. (2016). Impact of screening on breast cancer mortality: The UK program 20 years on. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *25*(3), 455–462. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0803

Massat et al. (2016). Explaining the better prognosis of screening-exposed breast cancers: Influence of tumor characteristics and treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *25*(3), 479–487. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0804

McDonald et al. (2016). Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: Outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol*, *2*(6), 737–743. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5536

Moshina et al. (2016). Positive predictive values by mammographic density and screening mode in the Norwegian breast cancer screening program. *Eur J Radiol*, *85*(1), 248–254. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.030

Narod (2016). Breast cancer: The importance of overdiagnosis in breast-cancer screening. *Nat Rev Clin Oncol*, *13*(1), 5–6. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.203

Nelson et al. (2016). Factors associated with rates of false-positive and false-negative results from digital mammography screening: An analysis of registry data. *Ann Intern Med*, *164*(4), 226–235. https://doi.org/10.7326/M15-0971

Ohuchi et al. (2016). Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START): A randomised controlled trial. *Lancet*, *387*(10016), 341–348. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6

Onega et al. (2016). Facility mammography volume in relation to breast cancer screening outcomes. *J Med Screen*, *23*(1), 31–37. https://doi.org/10.1177/096914131559525

Plasilova et al. (2016). Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine*, *95*(35), e4614. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004614

Literatur
Rafferty et al. (2016). Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA*, *315*(16), 1784–1786. https://doi.org/10.1001/jama.2016.1708
Ripping et al. (2016). The relative effect of mammographic screening on breast cancer mortality by socioeconomic status. *Medicine*, 95(31), e4335. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004335
Ripping et al. (2016). Overdiagnosis in cancer screening: The need for a standardized denominator. *J Med Screen*, *23*(2), 111–113. https://doi.org/10.1177/0969141315604864
Román et al. (2016). Risk of breast cancer after false-positive results in mammographic screening. *Cancer Med*, *5*(6), 1298–1306. https://doi.org/10.1002/cam4.646
Seigneurin et al. (2016). Overdiagnosis and overtreatment associated with breast cancer mammography screening: A simulation study with calibration to population-based data. *Breast*, *28*, 60–66. https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.04.013
Simbrich et al. (2016). Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol*, *44*, 44–51. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.006
Siu & U.S. Preventive Services Task Force (2016). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*, *164*(4), 279–296. https://doi.org/10.7326/M15-2886
Spix et al. (2016). Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *J Med Screen*, *23*(1), 44–49. https://doi.org/10.1177/0969141315597959
Starikov et al. (2016). 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound: Which should be used for the different breast densities in breast cancer screening?. *Clin Imaging*, *40*(1), 68–71. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.10.001
Taylor-Phillips et al. (2016). Effect of using the same vs different order for second readings of screening mammograms on rates of breast cancer detection: A randomized clinical trial. *JAMA*, *315*(18), 1956–1965. https://doi.org/10.1001/jama.2016.5257
van Luijt et al. (2016). The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Res*, *18*(1), 47. https://doi.org/10.1186/s13058-016-0705-5
Weigel et al. (2016). Reduction of advanced breast cancer stages at subsequent participation in mammography screening. *Rofo*, *188*(1), 33–37. https://doi.org/10.1055/s-0041-107835
Weigel et al. (2016). Digital mammography screening: Does age influence the detection rates of low-, intermediate-, and high-grade ductal carcinoma in situ?. *Radiology*, *278*(3), 707–713. https://doi.org/10.1148/radiol.2015150322
Welch et al. (2016). Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med*, *375*(15), 1438–1447. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600249
Yen et al. (2016). Population-based breast cancer screening with risk-based and universal mammography screening compared with clinical breast examination: A propensity score analysis of 1 429 890 Taiwanese women. *JAMA Oncol*, *2*(7), 915–921. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0447
2015
Andersen et al. (2015). Measuring the burden of interval cancers in long-standing screening mammography programmes. *J Med Screen*, *22*(2), 83–92. https://doi.org/10.1177/0969141314560386

Literatur

Andersen et al. (2015). Is mammography screening history a predictor of future breast cancer risk?. *Eur J Epidemiol*, *30*(2), 143–149. https://doi.org/10.1007/s10654-014-9972-6

Anttila et al. (2015). Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer*, *51*(2), 241–251. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.022

Autier et al. (2015). Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomised trials on cancer screening: A systematic review. *J R Soc Med*, *108*(11), 440–450. https://doi.org/10.1177/0141076815593403

Baré et al. (2015). Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat*, *154*(2), 403–415. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3623-9

Barratt (2015). Overdiagnosis in mammography screening: A 45 year journey from shadowy idea to acknowledged reality. *BMJ*, *350*, h867. https://doi.org/10.1136/bmj.h867

Barratt et al. (2015). A novel case-control design to estimate the extent of over-diagnosis of breast cancer due to organised population-based mammography screening. *Int J Cancer*, *136*(10), 2486. https://doi.org/10.1002/ijc.29270

Bartholomäus et al. (2015). Blinded anonymization: A method for evaluating cancer prevention programs under restrictive data protection regulations. *Stu Health Technol Inform*, *210*, 424–428. https://doi.org/10.3233/978-1-61499-512-8-424

Beckmann et al. (2015). Estimates of over-diagnosis of breast cancer due to population-based mammography screening in South Australia after adjustment for lead time effects. *J Med Screen*, *22*(3), 127–135. https://doi.org/10.1177/0969141315573978

Beckmann et al. (2015). A novel case-control design to estimate the extent of over-diagnosis of breast cancer due to organised population-based mammography screening. *Int J Cancer*, *136*(6), 1411–1421. https://doi.org/10.1002/ijc.29124

Bleyer (2015). Screening mammography: Update and review of publications since our report in the New England Journal of Medicine on the magnitude of the problem in the United States. *Acad Radiol*, *22*(8), 949–960. https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.03.003

Brentnall et al. (2015). Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*, *17*(1), 147. https://doi.org/10.1186/s13058-015-0653-5

Carter et al. (2015). The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ*, *350*, h869. https://doi.org/10.1136/bmj.h869

Castells et al. (2015). Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: A study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*, *149*(1), 237–244. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3208-z

Cutler et al. (2015). Invasive breast cancer incidence in 2,305,427 screened asymptomatic women: Estimated long term outcomes during menopause using a systematic review. *PloS one*, *10*(6), e0128895. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128895

Dai et al. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*, *5*(10), 2929–2943. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4656721/

de Koning & Heijnsdijk. (2015). Swiss medical board mammography screening predictions for Switzerland: Importance of time-periods. *J Med Screen*, *22*(4), 201–206. https://doi.org/10.1177/0969141315586639

Duffy & Smith (2015). A note on the design of cancer screening trials. *J Med Screen*, *22*(2), 65–68. https://doi.org/10.1177/0969141315577847

Literatur

Engel et al. (2015). All-cause mortality is decreased in women undergoing annual mammography before breast cancer diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*, 204(4), 898–902. https://doi.org/10.2214/AJR.14.12666

Etzioni & Gulati (2015). Active surveillance for ductal carcinoma in situ: Shining light into the modeling abyss. *J Natl Cancer Inst*, *108*(5), djv378. https://doi.org/10.1093/jnci/djv378

Etzioni & Gulati (2015). Recognizing the limitations of cancer overdiagnosis studies: A first step towards overcoming them. *J Natl Cancer Inst*, *108*(3), djv345. https://doi.org/10.1093/jnci/djv345

Gangnon et al. (2015). The contribution of mammography screening to breast cancer incidence trends in the United States: An updated age-period-cohort model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *24*(6), 905–912. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1286

Geertse et al. (2015). Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *Eur Radiol*, *25*(11), 3338–3347. https://doi.org/10.1007/s00330-015-3744-x

Harding et al. (2015). Breast cancer screening, incidence, and mortality across US counties. *JAMA Intern Med*, *175*(9), 1483–1489. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3043

Heidinger et al. (2015). Digital mammography screening in Germany: Impact of age and histological subtype on program sensitivity. *Breast*, *24*(3), 191–196. https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.12.009

Henderson et al. (2015). Increased risk of developing breast cancer after a false-positive screening mammogram. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *24*(12), 1882–1889. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0623

Kaplan et al. (2015). Effect of treatment and mammography detection on breast cancer survival over time: 1990-2007. *Cancer*, *121*(15), 2553–2561. https://doi.org/10.1002/cncr.29371

Keating & Pace (2015). New guidelines for breast cancer screening in US women. *JAMA*, *314*(15), 1569–1571. https://doi.org/10.1001/jama.2015.13086

Kemp Jacobsen et al. (2015). Comparison of cumulative false-positive risk of screening mammography in the United States and Denmark. *Cancer Epidemiol*, *39*(4), 656–663. https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.05.004

Lauby-Scretan et al. (2015). Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med, 372*(24), 2353-2358. https://doi.org/10.1056/NEJMsr1504363

Lemke et al. (2015). Small-area spatio-temporal analyses of participation rates in the mammography screening program in the city of Dortmung (NW Germany). *BMC Public Helath, 15,* 1190. https://doi.org/10.1186/s12889-015-2520-9

Liu et al. (2015). A conditional approach to measure mortality reductions due to cancer screening. *Int Stats Rev, 83*(3), 493-510. https://doi.org/10.1111/insr.12088

Løberg et al. (2015). Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res*, *17*(1), 63. https://doi.org/10.1186/s13058-015-0525-z

Massat et al. (2016). Impact of screening on breast cancer mortality: The UK program 20 years on. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *25*(3), 455–462. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0803

Mead et al. (2015). The prevalence of medical reasons for non-participation in the Scottish breast and bowel cancer screening programmes. *J Med Screen*, *22*(2), 106–108. https://doi.org/10.1177/0969141315572173

Moss et al. (2015). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK age trial at 17 years' follow-up: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, *16*(9), 1123–1132. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00128-X

Literatur

Myers et al. (2015). Benefits and harms of breast cancer screening: A systematic review. *JAMA*, *314*(15), 1615–1634. https://doi.org/10.1001/jama.2015.13183

Narod et al. (2015). Re: Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, *107*(5), djv094. https://doi.org/10.1093/jnci/djv094

Narod et al. (2015). Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*, *1*(7), 888–896. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2510

Njor et al. (2015). Decline in breast cancer mortality: How much is attributable to screening?. *J Med Screen*, *22*(1), 20–27. https://doi.org/10.1177/0969141314563632

O'Brien et al. (2015). Interval cancer rates in the Irish national breast screening programme. *J Med Screen*, *22*(3), 136–143. https://doi.org/10.1177/0969141315580386

Oeffinger et al. (2015). Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American cancer society. *JAMA*, *314*(15), 1599–1614. https://doi.org/10.1001/jama.2015.12783

Parvinen et al. (2015). Mammography screening in three Finnish residential areas: Comprehensive population-based study of breast cancer incidence and incidence-based mortality 1976-2009. *Br J Cancer*, *112*(5), 918–924. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.642

Pocobelli & Weiss (2015). Breast cancer mortality in relation to receipt of screening mammography: A case-control study in Saskatchewan, Canada. *Cancer Causes Control*, *26*(2), 231–237. https://doi.org/10.1007/s10552-014-0503-2

Ripping et al. (2015). Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in the Netherlands. *Int J Cancer*, *137*(4), 921–929. https://doi.org/10.1002/ijc.29452

Sagara et al. (2015). Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: A population-based cohort study. *JAMA surgery*, *150*(8), 739–745. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.0876

Sprague et al. (2015). Variation in breast cancer-risk factor associations by method of detection: Results from a series of case-control studies. *Am J Epidemiol*, *181*(12), 956–969. https://doi.org/10.1093/aje/kwu474

Tabár et al. (2015). Insights from the breast cancer screening trials: How screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. B*reast J*, *21*(1), 13–20. https://doi.org/10.1111/tbj.12354

Van den Bruel et al. (2015). People's willingness to accept overdetection in cancer screening: Population survey. *BMJ*, *350*, h980. https://doi.org/10.1136/bmj.h980

van der Waal et al. (2015). Case-control studies on the effectiveness of breast cancer screening: Insights from the UK age Trial. *Epidemiology*, *26*(4), 590–596. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000285

Welch et al. (2015). Trends in metastatic breast and prostate cancer--lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med*, *373*(18), 1685–1687. https://doi.org/10.1056/NEJMp1510443

Yi & Hunt (2015). Optimizing mammography screening intervals. *JAMA*, *314*(15), 1635–1636. https://doi.org/10.1001/jama.2015.13149

Zelle et al. (2015). Predicting the stage shift as a result of breast cancer screening in low- and middle-income countries: A proof of concept. *J Med Screen*, *22*(1), 8–19. https://doi.org/10.1177/0969141314559956

2014

Berens et al. (2014). A cross-sectional study on informed choice in the mammography screening programme in Germany (InEMa): A study protocol. *BMJ Open*, *4*(9), e006145. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006145

Literatur

Berens et al. (2014). Participation in breast cancer screening among women of Turkish origin in Germany - a register-based study. *BMC Womens Health*, *14*, 24. https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-24

Biller-Andorno & Jüni (2014). Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss medical board. *N Engl J Med*, *370*(21), 1965–1967. https://doi.org/10.1056/NEJMp1401875

Brawley & O'Regan (2014). Breast cancer screening: Time for rational discourse. *Cancer*, *120*(18), 2800–2802. https://doi.org/10.1002/cncr.28788

Coldman et al. (2014). Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, *106*(11), dju261. https://doi.org/10.1093/jnci/dju261

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (2014). *Das kollektive Schweigen zum Mammographie-Screening*. https://idw-online.de/de/pdfnews586035

Dierks & Schmacke (2014). Mammografie-Screening und informierte Entscheidung – mehr Fragen als Antworten. In J. Böcken, B. Braun, & R. Meierjürgen (Hrsg.), *Gesundheitsmonitor 2014*. Bertelsmann Stiftung. https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/imported/leseprobe/LP_978-3-86793-618-7_1.pdf

Elmore & Gross (2014). The cost of breast cancer screening in the United States: A picture is worth … a billion dollars?. *Ann Intern Med*, *160*(3), 203. https://doi.org/10.7326/M13-2943

Etzioni & Gulati (2014). Oversimplifying overdiagnosis. *J Gen Inter Med*, *29*(9), 1218–1220. https://doi.org/10.1007/s11606-014-2867-0

Etzioni et al. (2014). A reality check for overdiagnosis estimates associated with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, *106*(12), dju315. https://doi.org/10.1093/jnci/dju315

Falk (2014). Why are results of organised mammography screening so difficult to interpret?. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *134*(11), 1124–1126. https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.1655

Fuhs et al. (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. https://doi.org/10.1007/s00103-013-1870-7

Gigerenzer (2014). Breast cancer screening pamphlets mislead women. *BMJ*, *348*, g2636. https://doi.org/10.1136/bmj.g2636

Harris (2014). How best to determine the mortality benefit from screening mammography: Dueling results and methodologies from Canada. *J Natl Cancer Inst*, *106*(11), dju317. https://doi.org/10.1093/jnci/dju317

Health Council of the Netherlands. (2014). *Population screening from screening for breast cancer: Expectations and developments* (No. 2014/01E). https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2014/01/22/population-screening-for-breast-cancer-expectations-and-developments

Helvie et al. (2014). Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer*, *120*(17), 2649–2656. https://doi.org/10.1002/cncr.28784

Irvin & Kaplan (2014). Screening mammography & breast cancer mortality: Meta-analysis of quasi-experimental studies. *PloS One*, *9*(6), e98105. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098105

Jüni & Zwahlen (2014). It is time to initiate another breast cancer screening trial. *Ann Intern Med*, *160*(12), 864–866. https://doi.org/10.7326/M14-0569

Literatur

Kalager (2014). Overdiagnosis in breast cancer screening: Women have minimal prior awareness of the issue, and their screening intentions are influenced by the size of the risk. *Evid Based Nurs*, *17*(1), 7–8. https://doi.org/10.1136/eb-2013-101281

Kalager et al. (2014). Too much mammography. *BMJ*, *348*, g1403. https://doi.org/10.1136/bmj.g1403

Kalager et al. (2014). Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol*, *25*(6), 1137–1143. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu122

Keen (2014). Aggregate cost of mammography screening in the United States. *Ann Intern Med*, *161*(4), 304. https://doi.org/10.7326/L14-5016

Klompenhouwer et al. (2014). Variations in screening outcome among pairs of screening radiologists at non-blinded double reading of screening mammograms: A population-based study. *Eur Radiol*, *24*(5), 1097–1104. https://doi.org/10.1007/s00330-014-3102-4

Klompenhouwer et al. (2014). Re-attendance at biennial screening mammography following a repeated false positive recall. *Breast Cancer Res Treat*, *145*(2), 429–437. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2959-x

Kroenke (2014). Are the harms of false-positive screening test results minimal or meaningful?. *JAMA Intern Med*, *174*(6), 961–963. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.160

Kuhl et al. (2014). Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *JCO*, *32*(22), 2304–2310. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5386

Lannin (2014). Risk and benefits of screening mammography. *JAMA*, *312*(6), 649. https://doi.org/10.1001/jama.2014.7658

Lansdorp-Vogelaar et al. (2014). Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: Model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med*, *161*(2), 104–112. https://doi.org/10.7326/M13-2867

Lousdal et al. (2014). Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health*, *24*(6), 1017–1022. https://doi.org/10.1093/eurpub/cku015

Lynge et al. (2014). Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the international cancer screening network. *Eur J Cancer*, *50*(1), 185–192. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.013

Miller (2014). Digital mammography. *J Natl Cancer Inst*, *106*(6), dju125. https://doi.org/10.1093/jnci/dju125

Miller et al. (2014). Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian national breast screening study: Randomised screening trial. *BMJ*, *348*, g366. https://doi.org/10.1136/bmj.g366

Munoz et al. (2014). Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, *106*(11), dju289. https://doi.org/10.1093/jnci/dju289

O'Donoghue et al. (2014). Aggregate cost of mammography screening in the United States: Comparison of current practice and advocated guidelines. *Ann Intern Med*, *160*(3), 145. https://doi.org/10.7326/M13-1217

Onega et al. (2014). Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and national cancer institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer*, *120*(19), 2955–2964. https://doi.org/10.1002/cncr.28771

Literatur
Ouédraogo et al. (2014). Breast cancer screening programmes: Challenging the coexistence with opportunistic mammography. *Patient Educ Couns*, *97*(3), 410–417. https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.08.016
Paap et al. (2014). Breast cancer screening halves the risk of breast cancer death: A case-referent study. *Breast*, *23*(4), 439–444. https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.03.002
Pace & Keating (2014). Risk and benefits of screening mammography--reply. *JAMA*, *312*(6), 649–650. https://doi.org/10.1001/jama.2014.7664
Pace & Keating (2014). A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*, *311*(13), 1327–1335. https://doi.org/10.1001/jama.2014.1398
Paci et al. (2014). European breast cancer service screening outcomes: A first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *23*(7), 1159–1163. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0320
Renart-Vicens et al. (2014). Evaluation of the interval cancer rate and its determinants on the Girona health region's early breast cancer detection program. *BMC Cancer*, *14*, 558. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-558
Rollin et al. (2014). What's new... in organized screening for breast cancer? - With profits subject to controversy and still insufficient coverage rate. *Gynecol Obstet Fertil*, *42*(4), 252–253. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.02.002
Sprague et al. (2014). Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst*, *106*(10), dju255. https://doi.org/10.1093/jnci/dju255
Stout et al. (2014). Benefits, harms, and costs for breast cancer screening after US implementation of digital mammography. *J Natl Cancer Inst*, *106*(6), dju092. https://doi.org/10.1093/jnci/dju092
Tosteson et al. (2014). Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med*, *174*(6), 954–961. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.981
Walter & Schonberg (2014). Screening mammography in older women: A review. *JAMA*, *311*(13), 1336–1347. https://doi.org/10.1001/jama.2014.2834
Weedon-Fekjær et al. (2014). Modern mammography screening and breast cancer mortality: Population study. *BMJ*, *348*, g3701. https://doi.org/10.1136/bmj.g3701
Weigel et al. (2014). Digital mammography screening: Association between detection rate and nuclear grade of ductal carcinoma in situ. *Radiology*, *271*(1), 38–44. https://doi.org/10.1148/radiol.13131498
Weiss (2014). Re: "Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian national breast screening study: Randomised screening trial". *Am J Epidemiol*, *180*(7), 759–760. https://doi.org/10.1093/aje/kwu227
Welch & Passow (2014). Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med*, *174*(3), 448–454. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13635
Zahl et al. (2014). Lead-time models should not be used to estimate overdiagnosis in cancer screening. *J Gen Inter Med*, *29*(9), 1283–1286. https://doi.org/10.1007/s11606-014-2812-2
2013
Abrahamsson & Humphreys (2013). A statistical model of breast cancer tumour growth with estimation of screening sensitivity as a function of mammographic density. *Stat Methods Med Res*, *25*(4), 1620–1637. https://doi.org/10.1177/0962280213492843
Caldarella et al. (2013). Biological characteristics of interval cancers: A role for biomarkers in the breast cancer screening. *J Cancer Res Clin Oncol*, *139*(2), 181–185. https://doi.org/10.1007/s00432-012-1304-1

Literatur

Coldman & Phillips (2013). Incidence of breast cancer and estimates of overdiagnosis after the initiation of a population-based mammography screening program. *CMAJ*, *185*(10), E492–E498. https://doi.org/10.1503/cmaj.121791

Cox & Sneyd (2013). Bias in breast cancer research in the screening era. *Breast*, *22*(6), 1041–1045. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.046

Duffy, et al. (2013). Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Breast Cancer Management*, *2*(6), 519–528. https://doi.org/10.2217/bmt.13.53

Duffy & Parmar (2013). Overdiagnosis in breast cancer screening: The importance of length of observation period and lead time. *Breast Cancer Res*, *15*(3), R41. https://doi.org/10.1186/bcr3427

Domingo et al. (2013). Aggressiveness features and outcomes of true interval cancers: Comparison between screen-detected and symptom-detected cancers. *Eur J Cancer Prev*, *22*(1), 21–28. https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328354d324

Esserman et al. (2013). Overdiagnosis and overtreatment in cancer: An opportunity for improvement. *JAMA*, 310(8), 797–798. https://doi.org/10.1001/jama.2013.108415

Etzioni et al. (2013). Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med*, *158*(11), 831–838. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00008

Falk et al. (2013). Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer*, *133*(3), 705–712. https://doi.org/10.1002/ijc.28052

Falk et al. (2013). Response to comments by Kalager et al. and Zahl et al. *Int J Cancer*, *133*(11), 2756–2757. https://doi.org/10.1002/ijc.28247

Feig (2013). Pitfalls in accurate estimation of overdiagnosis: Implications for screening policy and compliance. *Breast Cancer Res*, *15*(4), 105. https://doi.org/10.1186/bcr3448

Gøtzsche & Jørgensen (2013). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, *2013*(6), CD001877. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub5

Hamm et al. (2013) Fünf Jahre Mammographie-Screening in Sachsen. Mitteilungsblatt der Sächsischen Krebsgesellschaft 18: 10-13. https://www.kvsachsen.de/fuer-patienten/service-behandlung/mammographie-screening

Hofvind et al. (2013). Breast cancer mortality in participants of the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer*, *119*(17), 3106–3112. https://doi.org/10.1002/cncr.28174

Johnson et al. (2013). Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA*, *309*(8), 800–805. https://doi.org/10.1001/jama.2013.776

Kalager et al. (2013). Failure to account for selection-bias. *Int J Cancer*, *133*(11), 2751–2753. https://doi.org/10.1002/ijc.28244

Lavigne et al. (2013). Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, *346*, f2399. https://doi.org/10.1136/bmj.f2399

Lee et al. (2013). Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: Meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ*, *346*, e8441. https://doi.org/10.1136/bmj.e8441

Marmot et al. (2013). The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Br J Cancer*, 108(11), 2205–2240. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.177

Massat et al. (2013). An ongoing case-control study to evaluate the NHS breast screening programme. *BMC Cancer*, *13*, 596. https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-596

Literatur
Mejdahl et al. (2013). Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: Six year nationwide follow-up study. *BMJ*, *346*, f1865. https://doi.org/10.1136/bmj.f1865
Mukhtar et al. (2013). Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: Population-based study. *J R Soc Med*, *106*(6), 234–242. https://doi.org/10.1177/0141076813486779
Nennecke et al. (2013). Data quality or differences in oncological care? - standards of reporting for cancer survival analyses based on registry data. *Gesundheitswesen*, *75*(2), 94–98. https://doi.org/10.1055/s-0032-1311622
Olsen et al. (2013). Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer*, *132*(1), 208–214. https://doi.org/10.1002/ijc.27609
Ormiston-Smith et al. (2013). Mortality benefits and overdiagnosis estimates for women attending breast screening. *Br J Cancer*, *108*(11), 2413–2414. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.260
Pharoah et al. (2013). Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: Life table model. *BMJ*, *346*, f2618. https://doi.org/10.1136/bmj.f2618
Ripping et al. (2013). Immediate and delayed effects of mammographic screening on breast cancer mortality and incidence in birth cohorts. *Br J Cancer*, *109*(9), 2467–2471. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.627
Roman et al. (2013). The cumulative risk of false-positive results in the Norwegian breast cancer screening program: Updated results. *Cancer*, *119*(22), 3952–3958. https://doi.org/10.1002/cncr.28320
Stang et al. (2013). Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: A nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005-2009. *Eur J Epidemiol*, *28*(8), 689–696. https://doi.org/10.1007/s10654-013-9816-9
Swiss Medical Board. (2013). *Systematisches Mammographie-Screening*. https://www.swissmedicalboard.ch/index.php?id=70&no_cache=1&tx_news_pi1%5Bnews%5D=38&cHash=e7bda81cbe977e8cee5d3f51cd8ce547
van Luijt et al. (2013). Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: Observations in 6 million screens. *Eur J Cancer*, *49*(16), 3517–3525. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.020
Weigel et al. (2013). Digital mammography screening: How many breast cancers are additionally detected by bilateral ultrasound examination during assessment?. *Euro Radiol*, *23*(3), 684–691. https://doi.org/10.1007/s00330-012-2664-2
Wise (2013). Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ*, *346*, f3780. https://doi.org/10.1136/bmj.f3780
Zahl et al. (2013). Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer*, *109*(7), 2014–2019. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.427
Zahl et al. (2013). Overdiagnosis of breast cancer in Norway: What have the authors adjusted for?. *Int J Cancer*, *133*(11), 2754–2755. https://doi.org/10.1002/ijc.28248
2012
Albert et al. (2012). The population-based mammography screening programme in Germany: Uptake and first experiences of women in 10 federal states. *Gesundheitswesen*, *74*(2), 61–70. https://doi.org/10.1055/s-0030-1268441
Autier & Boniol (2012). Breast cancer screening: Evidence of benefit depends on the method used. *BMC Med*, *10*, 163. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-163
Autier et al. (2012). Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst*, *104*(14), 1080–1093. https://doi.org/10.1093/jnci/djs272

Literatur

Berg et al. (2012). Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*, *307*(13), 1394–1404. https://doi.org/10.1001/jama.2012.388

Blettner & Zeissig (2012). German mammography screening program: Quality assurance. *Dtsch Arztebl Int*, *109*(46), 779–780. https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0779

Bleyer & Welch (2012). Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*, *367*(21), 1998–2005. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206809

Braisch et al. (2012). Population-based effects of mammography screening in Bavaria on the distribution of TNM-T categories with respect to different histological subgroups. *Breast Care (Basel)*, *7*(4), 303–309. https://doi.org/10.1159/000341369

Broeders et al. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of observational studies. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 14–25. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012078

Feig (2012). Number needed to screen: Appropriate use of this new basis for screening mammography guidelines. *AJR Am J Roentgenol*, *198*(5), 1214–1217. https://doi.org/10.2214/AJR.11.8320

Giordano et al. (2012). Communicating the balance sheet in breast cancer screening. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 67–71. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012084

Giordano et al. (2012). Mammographic screening programmes in Europe: Organization, coverage and participation. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 72–82. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012085

Gunsoy et al. (2012). Modelling the overdiagnosis of breast cancer due to mammography screening in women aged 40 to 49 in the United Kingdom. *Breast Cancer Res*, *14*(6), R152. https://doi.org/10.1186/bcr3365

Hackshaw (2012). The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: Building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 1–2. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012074

Heidinger et al. (2012). The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: Results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arzteb Int*, *109*(46), 781–787. https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0781

Hendrick & Helvie (2012). Mammography screening: A new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. *AJR Am J Roentgenol*, *198*(3), 723–728. https://doi.org/10.2214/AJR.11.7146

Hoff et al. (2012). Breast cancer: Missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography-- results from a retrospective review. *Radiology*, *264*(2), 378–386. https://doi.org/10.1148/radiol.12112074

Hofvind et al. (2012). Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat*, *135*(1), 291–299. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2162-x

Hofvind et al. (2012). False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: A literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 57–66. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012083

Hofvind et al. (2012). Breast cancer incidence trends in Norway--explained by hormone therapy or mammographic screening?. *Int J Cancer*, *130*(12), 2930–2938. https://doi.org/10.1002/ijc.26280

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. *Lancet*, *380*(9855), 1778–1786. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61611-0

Literatur

Jørgensen (2012). Is the tide turning against breast screening?. *Breast Cancer Res*, *14*(4), 107. https://doi.org/10.1186/bcr3212

Kalager et al. (2012). Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: Results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med*, *156*(7), 491–499. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00005

Kalager et al. (2012). Prognosis in women with interval breast cancer: Population based observational cohort study. *BMJ*, *345*, e7536. https://doi.org/10.1136/bmj.e7536

Lin et al. (2012). Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the national comprehensive cancer network. *Cancer*, *118*(22), 5463–5472. https://doi.org/10.1002/cncr.27581

Mayor (2012). Mammography screening has little or no effect on breast cancer deaths, Swedish data indicate. *BMJ*, *345*, e4847. https://doi.org/10.1136/bmj.e4847

Moss et al. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: A review of trend studies. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 26–32. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012079

Nederend et al. (2012). Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in the Netherlands: A population based study. *Breast Cancer Res*, *14*(1), R10. https://doi.org/10.1186/bcr3091

Nelson et al. (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, *156*(9), 635–648. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006

Njor et al. (2012). Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: A review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 33–41. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012080

Otto et al. (2012). Mammography screening and risk of breast cancer death: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *21*(1), 66–73. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0476

Paci & EUROSCREEN Working Group (2012). Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 5–13. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012077

Puliti et al. (2012). Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: A literature review. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 42–56. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012082

Puliti & Zappa (2012). Breast cancer screening: Are we seeing the benefit?. *BMC Med*, *10*, 106. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-106

Segnan et al. (2012). Is the breast cancer mortality decrease in Sweden due to screening or treatment? Not the right question. *J Natl Cancer Inst*, *104*(14), 1040–1041. https://doi.org/10.1093/jnci/djs290

Timmers et al. (2012). Dutch digital breast cancer screening: Implications for breast cancer care. *Eur J Public Health*, *22*(6), 925–929. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr170

Ursin (2012). Mammographic screening debate on study design: A need to move the field forward. *BMC Med*, *10*, 164. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-164

van Ravesteyn et al. (2012). Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: A comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med*, *156*(9), 609–617. https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00002

Vannier (2012). Screening mammography: What good is it and how can we know if it works?. *J Natl Cancer Inst*, *104*(14), 1039–1040. https://doi.org/10.1093/jnci/djs289

Literatur
Vilaprinyo et al. (2012). Contribution of early detection and adjuvant treatments to breast cancer mortality reduction in Catalonia, Spain. *PloS One*, *7*(1), e30157. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030157
Wallis et al. (2012). The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. *Br J Cancer*, *106*(10), 1611–1617. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.151
Weedon-Fekjær et al. (2012). Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: Age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ*, *344*, e299. https://doi.org/10.1136/bmj.e299
Youlden et al. (2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol*, *36*(3), 237–248. https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007
Zappa & Federici (2012). The potential for systematic early detection and treatment of breast cancer to reduce the burden of disease is widely recognized in the European Union (EU). Introduction. *J Med Screen*, *19 Suppl 1*, 3–4. https://doi.org/10.1258/jms.2012.012075
Zbuk & Anand (2012). Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: Magnitude and time lags in different countries. *J Epidemiol Community Health*, *66*(1), 1–7. https://doi.org/10.1136/jech.2008.083774
2011
Allgood et al. (2011). Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancers. *Br J Cancer*, *104*(11), 1680–1685. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.144
Autier & Boniol (2011). Caution needed for country-specific cancer survival. *Lancet*, *377*(9760), 99–101. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62347-1
Autier et al. (2011). Is sunscreen use for melanoma prevention valid for all sun exposure circumstances?. *JCO*, *29*(14), e425–e427. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.4275
Autier et al. (2011). Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: Trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, *343*, d4411. https://doi.org/10.1136/bmj.d4411
Bennett et al. (2011). Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *Br J Cancer*, *104*(4), 571–577. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.3
Biesheuvel et al. (2011). Mammography screening: Evidence, history and current practice in Germany and other European countries. *Breast Care (Basel)*, *6*(2), 104–109. https://doi.org/10.1159/000327493
Bock et al. (2011). Effect of population-based screening on breast cancer mortality. *Lancet*, *378*(9805), 1775–1776. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61766-2
Coleman et al. (2011). Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the international cancer benchmarking partnership): An analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*, *377*(9760), 127–138. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62231-3
de Gelder et al. (2011). Digital mammography screening: Weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med*, *53*(3), 134–140. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.06.009
de Gelder et al. (2011). Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev*, *33*(1), 111–121. https://doi.org/10.1093/epirev/mxr009

Literatur

Eisemann et al. (2011). Imputation of missing values of tumour stage in population-based cancer registration. *BMC Med Res Methodol*, *11*, 129. https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-129

Falk et al. (2011). Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: A register-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, *129*(3), 929–938. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1531-1

Hanley (2011). Measuring mortality reductions in cancer screening trials. *Epidemiol Rev*, *33*, 36–45. https://doi.org/10.1093/epirev/mxq021

Hegenscheid et al. (2011). Telephone counseling and attendance in a national mammography-screening program a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*, *41*(4), 421–427. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.06.040

Hense et al. (2011). Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs—Stellungnahme des Wissenschaftlichen Gremiums des Beirates der Kooperationsgemeinschaft Mammographie. https://fachservice.mammo-programm.de/download/Stellungnahme_des_Wissenschaftlichen_Gremiums.pdf

Hoff et al. (2011). Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program. *Acad Radiol*, 18(4), 454–460. https://doi.org/10.1016/j.acra.2010.11.014

Hofvind et al. (2011). Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol*, *52*(5), 481–487. https://doi.org/10.1258/ar.2011.100357

Hubbard et al. (2011). Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: A cohort study. *Ann Intern Med*, *155*(8), 481–492. https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00004

Junod et al. (2011). An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: Screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer*, *11*, 401. https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-401

Kirsh et al. (2011). Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst*, *103*(12), 942–950. https://doi.org/10.1093/jnci/djr138

Lowery et al. (2011). Complementary approaches to assessing risk factors for interval breast cancer. *Cancer Causes Control*, *22*(1), 23–31. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9663-x

Matkowski & Szynglarewicz (2011). First report of introducing population-based breast cancer screening in Poland: Experience of the 3-million population region of Lower Silesia. *Cancer Epidemiol*, *35*(6), e111–e115. https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.01.011

Menvielle et al. (2011). The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, *173*(1), 26–37. https://doi.org/10.1093/aje/kwq319

Oberaigner et al. (2011). Introduction of organised mammography screening in Tyrol: Results following first year of complete rollout. *BMC Public Health*, *11*, 673. https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-673

Obi et al. (2011). Impact of the quality assured mamma diagnostic (QuaMaDi) programme on survival of breast cancer patients. *Cancer Epidemiol*, *35*(3), 286–292. https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.09.001

Literatur

Paap et al. (2011). Breast cancer screening case-control study design: Impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*, *22*(4), 863–869. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq447

Parvinen et al. (2011). Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer*, *105*(9), 1388–1391. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.372

Puliti et al. (2011). Epidemiological changes in breast tumours in Italy: The IMPACT study on mammographic screening programmes. *Pathologica*, *103*(5), 290–293. https://www.semanticscholar.org/paper/Epidemiological-changes-in-breast-tumours-in-Italy%3A-Puliti-Zappa/6d61517b4fff579c7f669eff7038d26a767af869

Rayson et al. (2011). Comparison of clinical-pathologic characteristics and outcomes of true interval and screen-detected invasive breast cancer among participants of a Canadian breast screening program: A nested case-control study. *Clin Breast Cancer*, *11*(1), 27–32. https://doi.org/10.3816/CBC.2011.n.005

Shrank et al. (2011). Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: A primer for physicians. *J Gen Inter Med*, *26*(5), 546–550. https://doi.org/10.1007/s11606-010-1609-1

Suhrke et al. (2011). Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: Comparative analysis of cancer registry data. *BMJ*, *343*, d4692. https://doi.org/10.1136/bmj.d4692

Tabár et al. (2011). Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*, *260*(3), 658–663. https://doi.org/10.1148/radiol.11110469

Toh et al. (2011). Confounding adjustment via a semi-automated high-dimensional propensity score algorithm: An application to electronic medical records. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *20*(8), 849–857. https://doi.org/10.1002/pds.2152

Tonelli et al. (2011). Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ*, *183*(17), 1991–2001. https://doi.org/10.1503/cmaj.110334

van Schoor et al. (2011). Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer*, *104*(6), 910–914. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.44

van Schoor et al. (2011). Residual confounding after adjustment for age: A minor issue in breast cancer screening effectiveness. *Eur J Epidemiol*, *26*(8), 585–588. https://doi.org/10.1007/s10654-011-9584-3

Weigel et al. (2011). Minimal invasive biopsy results of "uncertain malignant potential" in digital mammography screening: High prevalence but also high predictive value for malignancy. *Rofo*, *183*(8), 743–748. https://doi.org/c

Welch & Frankel (2011). Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening. *Arch Intern Med*, *171*(22), 2043–2046. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.476

2010

Autier et al. (2010). Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: Retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, *341*, c3620. https://doi.org/10.1136/bmj.c3620

Domingo et al. (2010). Phenotypic characterization and risk factors for interval breast cancers in a population-based breast cancer screening program in Barcelona, Spain. *Cancer Causes Control*, *21*(8), 1155–1164. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9541-6

Duffy et al. (2010). Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the breast screening programme in England. *J Med Screen*, *17*(1), 25–30. https://doi.org/10.1258/jms.2009.009094

Literatur
Ellison (2010). Measuring the effect of including multiple cancers in survival analyses using data from the Canadian cancer registry. *Cancer Epidemiol*, *34*(5), 550–555. https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.06.015
Giersiepen et al. (2010). Performance of record linkage for cancer registry data linked with mammography screening data. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 53(7), 740–747. https://doi.org/10.1007/s00103-010-1084-1
Gondos et al. (2010). From cancer to transplantation: An evaluation of period analysis for calculating up-to-date long-term survival estimates. *Am J Epidemiol*, *172*(5), 613–620. https://doi.org/10.1093/aje/kwq160
Jansson et al. (2010). Mortality trends in subjects with and without diabetes during 33 years of follow-up. *Diabetes Care*, *33*(3), 551–556. https://doi.org/10.2337/dc09-0680
Jørgensen et al. (2010). Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: Comparative study. *BMJ*, *340*, c1241. https://doi.org/10.1136/bmj.c1241
Kalager et al. (2010). Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*, *363*(13), 1203–1210. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000727
Miettinen (2010). Screening for a cancer: Thinking before rethinking. *Eur J Epidemiol*, *25*(6), 365–374. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9449-1
Morrell et al. (2010). Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes Control*, *21*(2), 275–282. https://doi.org/10.1007/s10552-009-9459-z
Newman (2010). Screening for breast and prostate cancers: Moving toward transparency. *J Natl Cancer Inst*, *102*(14), 1008–1011. https://doi.org/10.1093/jnci/djq190
Rangayyan et al. (2010). Computer-aided detection of architectural distortion in prior mammograms of interval cancer. *J Digit Imaging*, *23*(5), 611–631. https://doi.org/10.1007/s10278-009-9257-x
Ravaioli et al. (2010). Incidence, detection, and tumour stage of breast cancer in a cohort of Italian women with negative screening mammography report recommending early (short-interval) rescreen. *BMC Med*, *8*, 11. https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-11
Törnberg et al. (2010). A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev*, *19*(2), 87–93. https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32833548ed
Verbeek & Broeders (2010). Evaluation of cancer service screening: Case referent studies recommended. *Stat Methods Med Res*, *19*(5), 487–505. https://doi.org/10.1177/0962280209359856
Welch & Black (2010). Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*, *102*(9), 605–613. https://doi.org/10.1093/jnci/djq099
2009
Bordás et al. (2009). Interval cancer incidence and episode sensitivity in the Norrbotten mammography screening programme, Sweden. *J Med Screen*, *16*(1), 39–45. https://doi.org/10.1258/jms.2009.008098
Bulliard et al. (2009). Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Ann Oncol*, *20*(7), 1199–1202. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn770
Caumo et al. (2009). Analysis of interval cancers observed in an Italian mammography screening programme (2000-2006). *Radiol Med*, *114*(6), 907–914. https://doi.org/10.1007/s11547-009-0424-4
Chuwa et al. (2009). Early detection of breast cancer through population-based mammographic screening in Asian women: A comparison study between screen-detected and symptomatic breast cancers. B*reast J*, *15*(2), 133–139. https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2009.00687.x
de Gelder et al. (2009). Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer*, *45*(1), 127–138. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.015

Literatur

Elena et al. (2009). Quality of mammography screening in the Milan programme: Evidence of improved sensitivity based on interval cancer proportional incidence and radiological review. *Breast*, *18*(3), 208–210. https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.03.004

Esserman et al. (2009). Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*, *302*(15), 1685–1692. https://doi.org/10.1001/jama.2009.1498

Fracheboud et al. (2009). *National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands 1990-2007—LETB XII*. https://repub.eur.nl/pub/26515/LETBxiiEngels.pdf

Holleczek et al. (2009). periodR - an R package to calculate long-term cancer survival estimates using period analysis. *Methods Inf Med*, *48*(2), 123–128. https://doi.org/10.3414/ME0563

Jonasson et al. (2009). Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*, *52*(9), 1745–1754. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1444-2

Jørgensen & Gøtzsche (2009). Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: Systematic review of incidence trends. *BMJ*, *339*, b2587. https://doi.org/10.1136/bmj.b2587

Jørgensen et al. (2009). Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health*, *9*, 36. https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-36

Kalager et al. (2009). Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: A population-based cohort study. *Breast Cancer Res*, *11*(4), R44. https://doi.org/10.1186/bcr2331

Lawrence et al. (2009). Population estimates of survival in women with screen-detected and symptomatic breast cancer taking account of lead time and length bias. *Breast Cancer Res Treat*, *116*(1), 179–185. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0100-8

Mandelblatt et al. (2009). Effects of mammography screening under different screening schedules: Model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med*, *151*(10), 738–747. https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00010

Nelson et al. (2009). Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/

Nothacker et al. (2009). Early detection of breast cancer: Benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, *9*, 335. https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-335

Randall et al. (2009). Annual or biennial mammography screening for women at a higher risk with a family history of breast cancer: Prognostic indicators of screen-detected cancers in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control*, *20*(5), 559–566. https://doi.org/10.1007/s10552-008-9264-0

Rue et al. (2009). Effectiveness of early detection on breast cancer mortality reduction in Catalonia (Spain). *BMC Cancer*, *9*, 326. https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-326

Schopper & de Wolf (2009). How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*, *45*(11), 1916–1923. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.03.022

Seigneurin et al. (2009). Comparison of interval breast cancer rates for two-versus single-view screening mammography: A population-based study. *Breast*, *18*(5), 284–288. https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.07.007

Literatur

Tallis & O'Neill (2009). Evaluation of the impact of breast cancer screening in South Australia. *Intern Med J*, *39*(3), 174–178. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01886.x

2008

Albert et al. (2008). Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008. *Rofo*, 180(5), 455–465. https://doi.org/10.1055/s-2008-1027320

Albert & Scheer (2006). Prävention und Früherkennung von Brustkrebs. *Onkologe, 14, 454-460*. https://doi.org/10.1007/s00761-008-1350-0

Anttila et al. (2008). Impacts of the finnish service screening programme on breast cancer rates. *BMC Public Health*, *8*, 38. https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-38

Baré et al. (2008). Interval breast cancers in a community screening programme: Frequency, radiological classification and prognostic factors. *Eur J Cancer Prev*, *17*(5), 414–421. https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3282f75ef5

Barone et al. (2008). Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *300*(23), 2754–2764. https://doi.org/10.1001/jama.2008.824

Becker & Junkermann (2008). Benefit and risk of mammography screening: Considerations from an epidemiological viewpoint. *Dtsch Arzteb Int*, *105*(8), 131–136. https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0131

Brenner & Hakulinen (2009). Up-to-date cancer survival: Period analysis and beyond. *Int J Cancer*, 124(6), 1384–1390. https://doi.org/10.1002/ijc.24021

Duffy et al. (2008). Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol*, *168*(1), 98–104. https://doi.org/10.1093/aje/kwn120

Hakama et al. (2008). Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer*, *44*(10), 1404–1413. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.013

Héry et al. (2008). Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*, *19*(5), 1009–1018. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm593

Héry et al. (2008). Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol*, *19*(6), 1187–1194. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn025

Heywang-Köbrunner et al. (2008). Imaging studies for the early detection of breast cancer. *Dtsch Arzteb Int*, *105*(31-32), 541–547. https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0541

Hofvind et al. (2008). Mammographic features and histopathological findings of interval breast cancers. *Acta Radiol*, *49*(9), 975–981. https://doi.org/10.1080/02841850802403730

Hofvind et al. (2008). Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol*, *47*(2), 225–231. https://doi.org/10.1080/02841860701518041

Hofvind et al. (2008). Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst*, *100*(15), 1082–1091. https://doi.org/10.1093/jnci/djn224

Jensen et al. (2008). Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol*, *168*(1), 49–57. https://doi.org/10.1093/aje/kwn094

Katalinic & Rawal (2008). Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat*, *107*(3), 427–430. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9566-z

Literatur

Kricker et al. (2008). Why do large breast cancers still present in a population offered screening?. *Int J Cancer*, *123*(12), 2907–2914. https://doi.org/10.1002/ijc.23829

Lee & Ellis (2008). The Nottingham prognostic index for invasive carcinoma of the breast. *Pathol Oncol Res*, *14*(2), 113–115. https://doi.org/10.1007/s12253-008-9067-3

Louwman et al. (2008). On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: A long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control*, *19*(1), 97–106. https://doi.org/10.1007/s10552-007-9075-8

Mahnken et al. (2008). Reducing the effects of lead-time bias, length bias and over-detection in evaluating screening mammography: A censored bivariate data approach. *Stat Methods Med Res*, *17*(6), 643–663. https://doi.org/10.1177/0962280207087309

Order & Schreer (2008). Früherkennung des Mammakarzinoms. *Onkologe*, *2*. https://doi.org/10.1007/s00761-007-1307-8

Otten et al. (2008). Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer*, *123*(8), 1929–1934. https://doi.org/10.1002/ijc.23736

Pálka et al. (2008). Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. *Pathol Oncol Res*, *14*(2), 161–167. https://doi.org/10.1007/s12253-008-9010-7

Perry et al. (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*, *19*(4), 614–622. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm481

Pivot et al. (2008). Breast cancer screening in France: Results of the EDIFICE survey. Int J Med Sci, 5(3), 106–112. https://doi.org/10.7150/ijms.5.106

Sarkeala et al. (2008). Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: A cohort study from Finland. *Int J Cancer*, *122*(3), 614–619. https://doi.org/10.1002/ijc.23070

Schott et al. (2008). Retrospective quantification of background incidence and stage distribution of breast cancer for the mammography screening pilot project in Wiesbaden, Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, *134*(1), 29–35. https://doi.org/10.1007/s00432-007-0239-4

Shack et al. (2008). Variation in incidence of breast, lung and cervical cancer and malignant melanoma of skin by socioeconomic group in England. *BMC Cancer*, *8*, 271. https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-271

Sihto et al. (2008). Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res*, *14*(13), 4103–4110. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5003

Suzuki et al. (2008). Age-specific interval breast cancers in Japan: Estimation of the proper sensitivity of screening using a population-based cancer registry. *Cancer Sci*, *99*(11), 2264–2267. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00926.x

Tice et al. (2008). Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: Development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med*, *148*(5), 337–347. https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00004

Weedon-Fekjaer et al. (2008). Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res*, *10*(3), R41. https://doi.org/10.1186/bcr2092

Wishart et al. (2008). Screen-detected vs symptomatic breast cancer: Is improved survival due to stage migration alone?. *Br J Cancer*, *98*(11), 1741–1744. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604368

Literatur
Zahl et al. (2008). Biases in estimates of overdetection due to mammography screening. *Lancet Oncol*, *9*(3), 199–202. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70049-4
Ziegler et al. (2008). Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Diabetes Care*, *31*(3), 556–561. https://doi.org/10.2337/dc07-1615
2007
Andersson (2007). Breast cancer screening with mammography. *Breast Care*, *2*(1), 4–5. https://doi.org/10.1159/000099366
Becker et al. (2007). Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, *133*(1), 23–35. https://doi.org/10.1007/s00432-006-0142-4
Bennett et al. (2007). Results from the UK NHS breast screening programme 2000-05. *J Med Screen*, *14*(4), 200–204. https://doi.org/10.1258/096914107782912068
Berry & Ravdin (2007). Breast cancer trends: A marriage between clinical trial evidence and epidemiology. *J Natl Cancer Inst*, *99*(15), 1139–1141. https://doi.org/10.1093/jnci/djm080
Biesheuvel et al. (2007). Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: A systematic review. *Lancet Oncol*, 8(12), 1129–1138. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70380-7
Billette de Villemeur et al. (2007). Evaluation of a combined screening programme for breast, cervical and colorectal cancers in France. *Eur J Cancer Prev*, *16*(1), 26–35. https://doi.org/10.1097/01.cej.0000228399.30235.bc
Bordás et al. (2007). Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *Breast*, *16*(1), 47–54. https://doi.org/10.1016/j.breast.2006.05.006
Boyd et al. (2007). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*, *356*(3), 227–236. https://doi.org/10.1056/NEJMoa062790
Brenner & Hakulinen (2007). Model based hybrid analysis of cancer patient survival. *Eur J Cancer*, *43*(5), 921–927. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.01.015
Chamot et al. (2007). Who gets screened, and where: A comparison of organised and opportunistic mammography screening in Geneva, Switzerland. *Eur J Cancer*, *43*(3), 576–584. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.10.017
Ciatto et al. (2007). Interval breast cancers in screening: The effect of mammography review method on classification. *Breast*, *16*(6), 646–652. https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.05.010
Coldman et al. (2007). A retrospective study of the effect of participation in screening mammography on the use of chemotherapy and breast conserving surgery. *Int J Cancer*, *120*(10), 2185–2190. https://doi.org/10.1002/ijc.22545
Ferlay et al. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, *18*(3), 581–592. https://doi.org/10.1093/annonc/mdl498
Giersiepen et al. (2007). Planning, implementation and evaluation of cancer screening programs. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, *101*(1), 43–49. https://doi.org/10.1016/j.zgesun.2006.12.027
Gondos et al. (2007). Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer*, *121*(2), 395–400. https://doi.org/10.1002/ijc.22683
Gordon et al. (2007). A true screening environment for review of interval breast cancers: Pilot study to reduce bias. *Radiology*, *245*(2), 411–415. https://doi.org/10.1148/radiol.2451061798

Literatur

Gregg et al. (2007). Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*, *147*(3), 149–155. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-3-200708070-00167

Guzder et al. (2007). Early mortality from the time of diagnosis of type 2 diabetes: A 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med*, *24*(10), 1164–1167. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02223.x

Hofvind et al. (2007). Using the European guidelines to evaluate the Norwegian breast cancer screening program. *Eur J Epidemiol*, *22*(7), 447–455. https://doi.org/10.1007/s10654-007-9137-y

Holland et al. (2007). The Dutch population-based mammography screening: 30-year experience. *Breast Care*, *2*(1), 12–18. https://doi.org/10.1159/000099249

Jonsson et al. (2007). Service screening with mammography in Northern Sweden: Effects on breast cancer mortality - an update. *J Med Screen*, *14*(2), 87–93. https://doi.org/10.1258/096914107781261918

Juhl Jørgensen & Gøtzsche (2010). No visible effect of mammography screening in Denmark. *BMJ*, *340*, C1241. http://www.bmj.com/cgi/eletters/340/mar23_1/c1241

Katalinic et al. (2007). Beyond mammography screening: Quality assurance in breast cancer diagnosis (the QuaMaDi project). *Br J Cancer*, *96*(1), 157–161. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603506

Klabunde et al. (2007). Evaluating population-based screening mammography programs internationally. *Semin Breast Dis*, *10*(2), 102–107. https://doi.org/10.1053/j.sembd.2007.09.007

Louwman et al. (2007). Impact of a programme of mass mammography screening for breast cancer on socio-economic variation in survival: A population-based study. *Breast Cancer Res Treat*, *105*(3), 369–375. https://doi.org/10.1007/s10549-006-9464-9

Njor et al. (2007). Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen*, *14*(2), 94–97. https://doi.org/10.1258/096914107781261891

Porter et al. (2007). Influence of mammographic parenchymal pattern in screening-detected and interval invasive breast cancers on pathologic features, mammographic features, and patient survival. *AJR Am J Roentgenol*, *188*(3), 676–683. https://doi.org/10.2214/AJR.05.1950

Punglia et al. (2007). Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med*, *356*(23), 2399–2405. https://doi.org/10.1056/NEJMra065241

Roobol et al. (2007). Interval cancers in prostate cancer screening: Comparing 2- and 4-year screening intervals in the European randomized study of screening for prostate cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst*, *99*(17), 1296–1303. https://doi.org/10.1093/jnci/djm101

Schreer & Katalinic (2007). Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? The QuaMaDi project. *Breast Care*, *2*(1), 20–24. https://doi.org/10.1159/000099367

Schulz-Wendtland et al. (2007). Mammography screening. *Radiologe*, *47*(4), 359–370. https://doi.org/10.1007/s00117-007-1490-z

Schulte (2007). Mammographiescreening – ein wichtiger Baustein der Früherkennung. *Breast Care*, *2*(1), 32–34. https://doi.org/10.1159/000100430

Sinnatamby & Britton (2007). Breast Screening in the UK – a National Quality Assured Programme. *Breast Care*, *2*(1), 6–10. https://doi.org/10.1159/000098648

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group (2007). Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer*, *109*(11), 2205–2212. https://doi.org/10.1002/cncr.22671

Literatur
Verdecchia et al. (2007). Recent cancer survival in Europe: A 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol*, *8*(9), 784–796. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70246-2 Zackrisson et al. (2007). Improved survival rate for women with interval breast cancer - results from the breast cancer screening programme in Malmö, Sweden 1976-1999. *J Med Screen*, *14*(3), 138–143. https://doi.org/10.1258/096914107782066239 Ziegler et al. (2007). Survival analysis: Cox regression. *Dtsch Med Wochenschr (1946)*, *132 Suppl 1*, e42–e44. https://doi.org/10.1055/s-2007-959039
2006
Anderson et al. (2006). Assessing the impact of screening mammography: Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat*, *99*(3), 333–340. https://doi.org/10.1007/s10549-006-9214-z Baré et al. (2006). Relationship between the method of detection and prognostic factors for breast cancer in a community with a screening programme. *J Med Screen*, *13*(4), 183–191. https://doi.org/10.1177/096914130601300405 Becker et al. (2006). Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Onkologe*, *12*(11), 1136–1145. https://doi.org/10.1007/s00761-006-1127-2 Bennett et al. (2006). The effect of data quality at the time of introduction of population-based screening on the estimate of programme impact using surrogate outcome measures. *J Med Screen*, *13*(4), 197–200. https://doi.org/10.1177/096914130601300407 Bulliard et al. (2006). Methodological issues in international comparison of interval breast cancers. *Int J Cancer*, *119*(5), 1158–1163. https://doi.org/10.1002/ijc.21941 Cronin et al. (2006). Impact of adjuvant therapy and mammography on U.S. mortality from 1975 to 2000: Comparison of mortality results from the cisnet breast cancer base case analysis. *J Natl Cancer Inst. Monogr*, (36), 112–121. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgj015 de Koning et al. (2006). Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res*, *8*(1), 202. https://doi.org/10.1186/bcr1369 Habbema et al. (2006). Impact of mammography on U.S. breast cancer mortality, 1975-2000: Are intermediate outcome measures informative?. *J Natl Cancer Inst. Monographs*, (36), 105–111. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgj014 Hofvind et al. (2006). Number and characteristics of breast cancer cases diagnosed in four periods in the screening interval of a biennial population-based screening programme. *J Med Screen*, *13*(4), 192–196. https://doi.org/10.1177/096914130601300406 Hofvind et al. (2006). Use of hormone therapy and risk of breast cancer detected at screening and between mammographic screens. *Int J Cancer*, *118*(12), 3112–3117. https://doi.org/10.1002/ijc.21742 Houssami et al. (2006). Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol*, *7*(3), 259–265. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70617-9 Kauhava et al. (2006). Population-based mammography screening results in substantial savings in treatment costs for fatal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, *98*(2), 143–150. https://doi.org/10.1007/s10549-005-9142-3 Moss et al. (2006). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: A randomised controlled trial. *Lancet*, *368*(9552), 2053–2060. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69834-6

Literatur

Olsen et al. (2006). Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J*, *12*(4), 338–342. https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00272.x

Paci et al. (2006). Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res*, *8*(6), R68. https://doi.org/10.1186/bcr1625

Porter et al. (2006). Interval breast cancers: Prognostic features and survival by subtype and time since screening. *J Med Screen*, *13*(3), 115–122. https://doi.org/10.1258/096914106778440572

Sant et al. (2006). Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*, *119*(10), 2417–2422. https://doi.org/10.1002/ijc.22160

Sayer & Schmalenberg (2006). Versorgungsforschung in Deutschland: Mammakarzinom. *Onkologe*, *12*(4), 350–355. https://doi.org/10.1007/s00761-006-1025-7

Seo et al. (2006). The positive predictive value for diagnosis of breast cancer full-field digital mammography versus film-screen mammography in the diagnostic mammographic population. *Acad Radiol*, *13*(10), 1229–1235. https://doi.org/10.1016/j.acra.2006.07.007

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group (2006). Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *15*(1), 45–51. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0349

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group (2006). Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *15*(1), 52–56. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0953

Törnberg et al. (2006). Breast cancer incidence and mortality in the Nordic capitals, 1970-1998. Trends related to mammography screening programmes. *Acta Oncol*, *45*(5), 528–535. https://doi.org/10.1080/02841860500501610

Wald (2006). Guidance on terminology. *J Med Screen*, *13*(1), 53. https://doi.org/10.1258/096914106776179818

Walsh et al. (2006). Influence of mammographic screening on trends in breast-conserving surgery in Ireland. *Eur J Cancer Prev*, *15*(2), 138–148. https://doi.org/10.1097/01.cej.0000180668.96710.47

Zackrisson et al. (2006). Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: Follow-up study. *BMJ*, *332*(7543), 689–692. https://doi.org/10.1136/bmj.38764.572569.7C

Zorzi et al. (2006). Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: A population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer*, *95*(9), 1265–1268. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603405

2005

Barchielli et al. (2005). In situ breast cancer: Incidence trend and organised screening programmes in Italy. *Eur J Cancer*, *41*(7), 1045–1050. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.12.032

Barratt et al. (2005). Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ*, *330*(7497), 936. https://doi.org/10.1136/bmj.38398.469479.8F

Berry et al. (2005). Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*, *353*(17), 1784–1792. https://doi.org/10.1056/NEJMoa050518

Boyle & Ferlay (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, *16*(3), 481–488. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi098

Literatur

Brenner & Hakulinen (2005). Population-based monitoring of cancer patient survival in situations with imperfect completeness of cancer registration. *Br J Cancer*, *92*(3), 576–579. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602323

Das et al. (2005). Geographic association between mammography use and mortality reduction in the US. *Cancer Causes Control*, *16*(6), 691–699. https://doi.org/10.1007/s10552-005-1991-x

Day (2005). Overdiagnosis and breast cancer screening. *Breast Cancer Res*, *7*(5), 228–229. https://doi.org/10.1186/bcr1321

Duffy et al. (2005). Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res*, *7*(6), 258–265. https://doi.org/10.1186/bcr1354

Duffy & Gabe (2005). What should the detection rates of cancers be in breast screening programmes?. *Br J Cancer*, *92*(3), 597–600. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602345

Elmore et al. (2005). Screening for breast cancer. *JAMA*, *293*(10), 1245–1256. https://doi.org/10.1001/jama.293.10.1245

Gabe & Duffy (2005). Evaluation of service screening mammography in practice: The impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*, *16 Suppl 2*, ii153–ii162. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi718

Hofvind et al. (2005). Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: Retrospective study of interval cancers in a population-based screening program. *Radiology*, *237*(2), 437–443. https://doi.org/10.1148/radiol.2372041174

Jonsson et al. (2005). Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer*, *117*(5), 842–847. https://doi.org/10.1002/ijc.21228

Moss (2005). Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res*, *7*(5), 230–234. https://doi.org/10.1186/bcr1314

Mouchawar et al. (2005). Late-stage breast cancer among women with recent negative screening mammography: Do clinical encounters offer opportunity for earlier detection?. *J Natl Cancer Inst. Monographs*, (35), 39–46. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi036

Olsen et al. (2005). A model for determining the effect of mammography service screening. *Acta Oncol*, *44*(2), 120–128. https://doi.org/10.1080/02841860510007576

Paci & Duffy (2005). Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis and overtreatment in service screening. *Breast Cancer Res*, *7*(6), 266–270. https://doi.org/10.1186/bcr1339

Ronco et al. (2005). Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: Cancer incidence by screening history 1992-98. *Br J Cancer*, *93*(3), 376–378. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602705

Sarkeala et al. (2005). Validity of process indicators of screening for breast cancer to predict mortality reduction. *J Med Screen*, *12*(1), 33–37. https://doi.org/10.1258/0969141053279112

Schlesinger-Raab et al. (2005). Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Aerztebl Int*, 7294. https://www.aerzteblatt.de/archiv/metastasiertes-mammakarzinom-keine-lebensverlaengerung-seit-20-jahren-6d3bf333-8486-46b2-b192-5f0d6fb47936

Schöfer et al. (2005). The quality of digital mammograms. Development and use of phantoms for optimal safety. *Radiologe*, *45*(3), 278–285. https://doi.org/10.1007/s00117-005-1180-7

Schulz-Wendtland et al. (2005). Clinical results of digital mammography. *Radiologe*, *45*(3), 255–263. https://doi.org/10.1007/s00117-005-1175-4

Literatur

Shen et al. (2005). Role of detection method in predicting breast cancer survival: Analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*, *97*(16), 1195–1203. https://doi.org/10.1093/jnci/dji239

Strong et al. (2005). Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*, *12*(1), 12–19. https://doi.org/10.1258/0969141053279086

Törnberg et al. (2005). Ascertainment and evaluation of interval cancers in population-based mammography screening programmes: A collaborative study in four European centres. *J Med Screen*, *12*(1), 43–49. https://doi.org/10.1258/0969141053279077

Urbschat et al. (2005). Contributions of the epidemiological cancer registries to the evaluation of mammography screening in Germany. *Gesundheitswesen*, *67*(7), 448–454. https://doi.org/10.1055/s-2005-858515

Wai et al. (2005). Comparison of 1- and 2-year screening intervals for women undergoing screening mammography. *Br J Cancer*, *92*(5), 961–966. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602393

Weedon-Fekjaer et al. (2005). Estimating mean sojourn time and screening test sensitivity in breast cancer mammography screening: New results. *J Med Screen*, *12*(4), 172–178. https://doi.org/10.1258/096914105775220732

2004

Bray et al. (2004). The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res*, *6*(6), 229–239. https://doi.org/10.1186/bcr932

Brenner et al. (2004). Period analysis for 'up-to-date' cancer survival data: Theory, empirical evaluation, computational realisation and applications. *Eur J Cancer*, *40*(3), 326–335. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.10.013

Buist et al. (2004). Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst*, *96*(19), 1432–1440. https://doi.org/10.1093/jnci/djh269

Burstein et al. (2004). Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, *350*(14), 1430–1441. https://doi.org/10.1056/NEJMra031301

Cayuela et al. (2004). Age-period-cohort analysis of breast cancer mortality rates in Andalucia (Spain). *Ann Oncol*, *15*(4), 686–688. https://doi.org/10.1093/annonc/mdh147

Fielder et al. (2004). A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen*, *11*(4), 194–198. https://doi.org/10.1258/0969141042467304

Fracheboud et al. (2004). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer*, *91*(5), 861–867. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602075

Giersiepen et al. (2004). Brustkrebsregistrierung in Deutschland: Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. *Dtsch Aerztebl Int*, 7883. https://www.aerzteblatt.de/archiv/brustkrebsregistrierung-in-deutschland-tumorstadienverteilung-in-der-zielgruppe-fuer-das-mammographie-screening-cc411856-6464-435d-beb3-f774f479aa79

Hofvind et al. (2004). The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer*, *101*(7), 1501–1507. https://doi.org/10.1002/cncr.20528

Hofvind et al. (2004). Do the results of the process indicators in the Norwegian breast cancer screening program predict future mortality reduction from breast cancer?. *Acta Oncol*, *43*(5), 467–473. https://doi.org/10.1080/02841860410034315

Literatur

Joensuu et al. (2004). Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA*, *292*(9), 1064–1073. https://doi.org/10.1001/jama.292.9.1064

Pisani & Forman (2004). Declining mortality from breast cancer in Yorkshire, 1983-1998: Extent and causes. *Br J Cancer*, *90*(3), 652–656. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601614

Richardson et al. (2004). Breast cancer detection rates, and standardised detection ratios for prevalence screening in the New Zealand breast cancer screening programme. *J Med Screen*, *11*(2), 65–69. https://doi.org/10.1258/096914104774061038

Sarkeala et al. (2004). Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer*, *40*(14), 2116–2125. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.017

Taplin et al. (2004). Reason for late-stage breast cancer: Absence of screening or detection, or breakdown in follow-up?. *J Natl Cancer Inst*, *96*(20), 1518–1527. https://doi.org/10.1093/jnci/djh284

Taylor et al. (2004). Mammography screening and breast cancer mortality in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control*, *15*(6), 543–550. https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000036153.95908.f2

Taylor et al. (2004). Age-specific interval breast cancers in New South Wales and meta-analysis of studies of women aged 40-49 years. *J Med Screen*, *11*(4), 199–206. https://doi.org/10.1258/0969141042467403

Zahl et al. (2004). Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: Prospective cohort study. *BMJ*, *328*(7445), 921–924. https://doi.org/10.1136/bmj.38044.666157.63

2003

Anderson et al. (2003). Measures of benefit for breast screening from the pathology database for Scotland, 1991-2001. *J Clin Pathol*, *56*(9), 654–659. https://doi.org/10.1136/jcp.56.9.654

Becker (2003). Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*, *129*(12), 691–702. https://doi.org/10.1007/s00432-003-0494-y

Boyle (2003). Screening. *Eur Respir J Suppl*, *39*, 3s–15s. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00406003

Buiatti et al. (2003). The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur J Cancer*, 39(12), 1776–1782. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00322-8

Draisma et al. (2003). Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, *95*(12), 868–878. https://doi.org/10.1093/jnci/95.12.868

Duffy et al. (2003). The Swedish two-county trial of mammographic screening: Cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol*, *14*(8), 1196–1198. https://doi.org/10.1093/annonc/mdg322

Hackshaw (2003). EUSOMA review of mammography screening. *Ann Oncol*, *14*(8), 1193–1195. https://doi.org/10.1093/annonc/mdg321

Jatoi & Miller (2003). Why is breast-cancer mortality declining?. *Lancet Oncol*, 4(4), 251–254. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01037-4

Jonsson et al. (2003). Service screening with mammography of women aged 70-74 years in Sweden. Effects on breast cancer mortality. *Cancer Detect Prev*, *27*(5), 360–369. https://doi.org/10.1016/s0361-090x(03)00131-4

Kafadar & Prorok (2003). Alternative definitions of comparable case groups and estimates of lead time and benefit time in randomized cancer screening trials. *Stat Med*, *22*(1), 83–111. https://doi.org/10.1002/sim.1331

Literatur
Kaffashian et al. (2003). Socioeconomic effects on breast cancer survival: Proportion attributable to stage and morphology. *Br J Cancer*, *89*(9), 1693–1696. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601339 Kopans et al. (2003). Screening for cancer: When is it valid?--Lessons from the mammography experience. *Radiology*, *229*(2), 319–327. https://doi.org/10.1148/radiol.2292021272 Lambe et al. (2003). Seasonal variation in the diagnosis of cancer: A study based on national cancer registration in Sweden. *Br J Cancer*, *88*(9), 1358–1360. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600901 Olsen et al. (2003). Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. *Br J Cancer*, *88*(3), 362–365. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600712 Otto et al. (2003). Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: A systematic review. *Lancet*, *361*(9367), 1411–1417. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13132-7 Sasieni (2003). On the expected number of cancer deaths during follow-up of an initially cancer-free cohort. *Epidemiology*, *14*(1), 108–110. https://doi.org/10.1097/00001648-200301000-00026 Smith (2003). IARC handbooks of cancer prevention, volume 7: Breast cancer screening. *Breast Cancer Res*, *5*(4), 216–217. https://doi.org/10.1186/bcr616 Spix et al. (2003). Lead-time and overdiagnosis estimation in neuroblastoma screening. *Stat Med*, *22*(18), 2877–2892. https://doi.org/10.1002/sim.1533 Tabar et al. (2003). Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*, *361*(9367), 1405–1410. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13143-1 Verbeek et al. (2003). Evaluation of the Netherlands breast cancer screening programme. *Ann Oncol*, *14*(8), 1203–1205. https://doi.org/10.1093/annonc/mdg324 Yen et al. (2003). Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*, *39*(12), 1746–1754. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00260-0
2002
Anttila et al. (2002). Programme sensitivity and effectiveness of mammography service screening in Helsinki, Finland. *J Med Screen*, *9*(4), 153–158. https://doi.org/10.1136/jms.9.4.153 Aubard et al. (2002). Impact of screening on breast cancer detection. Retrospective comparative study of two periods ten years apart. *Eur J Gynaecol Oncol*, *23*(1), 37–41. https://oss.ejgo.net/files/article/20240710-1414/pdf/37-41.pdf Auvinen et al. (2002). Lead-time in prostate cancer screening (Finland). *Cancer Causes Control*, *13*(3), 279–285. https://doi.org/10.1023/a:1015040231402 Banks et al. (2002). Comparison of various characteristics of women who do and do not attend for breast cancer screening. *Breast Cancer Res*, *4*(1), R1. https://doi.org/10.1186/bcr418 Barratt et al. (2002). Cancer screening. *J Epidemiol Community Health*, *56*(12), 899–902. https://doi.org/10.1136/jech.56.12.899 Becker (2002). Screening from the epidemiological viewpoint. *Radiologe*, *42*(8), 592–600. https://doi.org/10.1007/s00117-002-0777-3 Black et al. (2002). All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, *94*(3), 167–173. https://doi.org/10.1093/jnci/94.3.167 Buiatti et al. (2002). Stage-specific incidence of breast cancer before the beginning of organized screening programs in Italy. *Cancer Causes Control*, *13*(1), 65–71. https://doi.org/10.1023/a:1013950821981

Literatur

Duffy et al. (2002). Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *J Royal Stat Society Series, 51*(2), 235-243. https://doi.org/10.1111/1467-9876.00266

Duffy et al. (2002). The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer*, *95*(3), 458–469. https://doi.org/10.1002/cncr.10765

Gao et al. (2002). Interval cancers following breast cancer screening in Singaporean women. *Int J Cancer*, 101(5), 475–479. https://doi.org/10.1002/ijc.10636

IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. (2002). *Breast Cancer Screening* (Bd. 7). International Agency for Research on Cancer. https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2002

Jensen et al. (2002). Validity of breast cancer in the Danish cancer registry. A study based on clinical records from one county in Denmark. *Eur J Cancer Prev*, *11*(4), 359–364. https://doi.org/10.1097/00008469-200208000-00007

Lagerlund et al. (2002). Sociodemographic predictors of non-attendance at invitational mammography screening--a population-based register study (Sweden). *Cancer Causes Control*, *13*(1), 73–82. https://doi.org/10.1023/a:1013978421073

McCann et al. (2002). Impact of false-positive mammography on subsequent screening attendance and risk of cancer. *Breast Cancer Res*, *4*(5), R11. https://doi.org/10.1186/bcr455

McPherson et al. (2002). The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc*, *50*(6), 1061–1068. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50261.x

Paci et al. (2002). Are breast cancer screening programmes increasing rates of mastectomy? Observational study. *BMJ*, *325*(7361), 418. https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.418

Paci et al. (2002). Quantification of the effect of mammographic screening on fatal breast cancers: The Florence programme 1990-96. *Br J Cancer*, *87*(1), 65–69. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600301

Sweeney (2002). k-Anonymity: A model for protecting privacy. *Int J Uncertain, Fuzziness Knowl Based Syst*, *10*(05), 557–570. https://doi.org/10.1142/S0218488502001648

Tabar et al. (2002). All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: Support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*, *9*(4), 159–162. https://doi.org/10.1136/jms.9.4.159

Taylor et al. (2002). Interval breast cancers in New South Wales, Australia, and comparisons with trials and other mammographic screening programmes. *J Med Screen*, *9*(1), 20–25. https://doi.org/10.1136/jms.9.1.20

2001

Aro et al. (2001). Two distinct groups of non-attenders in an organized mammography screening program. *Breast Cancer Res Treat*, *70*(2), 145–153. https://doi.org/10.1023/a:1012939228916

Becker (2001). Development of the incidence and mortality of breast cancer. *Radiologe*, *41*(4), 337–343. https://doi.org/10.1007/s001170051011

Broeders et al. (2001). Diverging breast cancer mortality rates in relation to screening? A comparison of Nijmegen to Arnhem and the Netherlands, 1969-1997. *Int J Cancer*, *92*(2), 303–308. https://doi.org/10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<::aid-ijc1186>3.0.co;2-b

Cady & Michaelson (2001). The life-sparing potential of mammographic screening. *Cancer*, *91*(9), 1699–1703. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010501)91:9<1699::aid-cncr1186>3.0.co;2-w

Literatur
Fracheboud et al. (2001). Nationwide breast cancer screening programme fully implemented in The Netherlands. *Breast*, *10*(1), 6–11. https://doi.org/10.1054/brst.2000.0212
Jonsson et al. (2001). Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: Effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen*, *8*(3), 152–160. https://doi.org/10.1136/jms.8.3.152
Junkermann et al. (2001). Concept and implementation of model projects for mammography screening in Germany. *Radiologe*, *41*(4), 328–336. https://doi.org/10.1007/s001170051010
McCann et al. (2001). Predicted long-term mortality reduction associated with the second round of breast screening in East Anglia. *Br J Cancer*, *84*(3), 423–428. https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1609
Raja et al. (2001). Interval breast cancer: Is it a different type of breast cancer?. *Breast*, *10*(2), 100–108. https://doi.org/10.1054/brst.2000.0217
Rittgen & Becker (2001). Statistical issues of quality control in organised breast cancer screening. *J Epidemio Biostat*, *6*(6), 425–432. https://doi.org/10.1080/135952201317225453
Schreer (2001). Evaluation of current mammography screening studies in Europe and North America. *Radiologe*, *41*(4), 344–351. https://doi.org/10.1007/s001170051012
Tabár et al. (2001). Beyond randomized controlled trials: Organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, *91*(9), 1724–1731. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010501)91:9<1724::aid-cncr1190>3.0.co;2-v
Taylor & Boyages (2001). Estimating risk of breast cancer from population incidence affected by widespread mammographic screening. *J Med Screen*, *8*(2), 73–76. https://doi.org/10.1136/jms.8.2.73
Wang et al. (2001). Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: Frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer*, *94*(4), 594–598. https://doi.org/10.1002/ijc.1511
Wang et al. (2001). Mammography screening in Norway: Results from the first screening round in four counties and cost-effectiveness of a modeled nationwide screening. *Cancer Causes Control*, *12*(1), 39–45. https://doi.org/10.1023/a:1008999403069
Yankaskas et al. (2001). Association of recall rates with sensitivity and positive predictive values of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*, *177*(3), 543–549. https://doi.org/10.2214/ajr.177.3.1770543
2000
Blanks et al. (2000). Results from the UK NHS breast screening programme 1994-1999. *J Med Screen*, *7*(4), 195–198. https://doi.org/10.1136/jms.7.4.195
Cowan et al. (2000). A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. *J Clin Pathol*, *53*(2), 140–146. https://doi.org/10.1136/jcp.53.2.140
de Rijke et al. (2000). A blind review and an informed review of interval breast cancer cases in the Limburg screening programme, the Netherlands. *J Med Screen*, *7*(1), 19–23. https://doi.org/10.1136/jms.7.1.19
Gilliland et al. (2000). Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst*, *92*(9), 743–749. https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.743
1999
Colonna et al. (1999). Cancer registry data based estimation of regional cancer incidence: Application to breast and colorectal cancer in French administrative regions. *J Epidemiol Community Health*, *53*(9), 558–564. https://doi.org/10.1136/jech.53.9.558

Literatur
Everington et al. (1999). The Scottish breast screening programme's experience of monitoring interval cancers. *J Med Screen*, *6*(1), 21–27. https://doi.org/10.1136/jms.6.1.21 Fracheboud et al. (1999). Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *Br J Cancer*, *81*(5), 912–917. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690786 Hakama et al. (1999). Implementation of screening as a public health policy: Issues in design and evaluation. *J Med Screen*, *6*(4), 209–216. https://doi.org/10.1136/jms.6.4.209 Harmer et al. (1999). Evaluation of breast cancer incidence: Is the increase due entirely to mammographic screening?. *Cancer Causes Control*, *10*(5), 333–337. https://doi.org/10.1023/a:1008949819969 Kavanagh et al. (1999). Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme. *J Med Screen*, *6*(3), 139–143. https://doi.org/10.1136/jms.6.3.139 Law et al. (1999). The importance of age in screening for cancer. *J Med Screen*, *6*(1), 16–20. https://doi.org/10.1136/jms.6.1.16 Porter et al. (1999). Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: Comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, *91*(23), 2020–2028. https://doi.org/10.1093/jnci/91.23.2020 Vitak et al. (1999). Tumour characteristics and survival in patients with invasive interval breast cancer classified according to mammographic findings at the latest screening: A comparison of true interval and missed interval cancers. *Eur Radiol*, *9*(3), 460–469. https://doi.org/10.1007/s003300050693
1998
Chen et al. (1998). Evaluation by Markov chain models of a non-randomised breast cancer screening programme in women aged under 50 years in Sweden. *J Epidemiol Community Health*, *52*(5), 329–335. https://doi.org/10.1136/jech.52.5.329 McCann et al. (1998). Breast cancer in East Anglia: The impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. *J Med Screen*, *5*(1), 42–48. https://doi.org/10.1136/jms.5.1.42 Moss & Blanks (1998). Calculating appropriate target cancer detection rates and expected interval cancer rates for the UK NHS breast screening programme. Interval Cancer Working Group. *J Epidemiol Community Health*, *52*(2), 111–115. https://doi.org/10.1136/jech.52.2.111 Schouten et al. (1998). Evaluation of the effect of breast cancer screening by record linkage with the cancer registry, the Netherlands. *J Med Screen*, *5*(1), 37–41. https://doi.org/10.1136/jms.5.1.37 Shapiro et al. (1998). Breast cancer screening programmes in 22 countries: Current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *Int J Epidemiol*, *27*(5), 735–742. https://doi.org/10.1093/ije/27.5.735
1997
Cuzick et al. (1997). Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med*, *16*(9), 1017–1029. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970515)16:9<1017::aid-sim508>3.0.co;2-v
1996
Brenner & Gefeller (1996). An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer*, *78*(9), 2004–2010. Tabár et al. (1996). Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst*, *88*(1), 52–55. https://doi.org/10.1093/jnci/88.1.52-a

Literatur
1995
Day et al. (1995). Monitoring interval cancers in breast screening programmes: The east Anglian experience. Quality Assurance Management Group of the East Anglian Breast Screening Programme. *J Med Screen*, *2*(4), 180–185. https://doi.org/10.1177/096914139500200402
1994
Boer et al. (1994). Extra incidence caused by mammographic screening. *Lancet*, *343*(8903), 979. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90105-8
1989
Day et al. (1989). Breast cancer screening programmes: The development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer*, *59*(6), 954–958. https://doi.org/10.1038/bjc.1989.203
1974
Shapiro et al. (1974). Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *Am J Epidemiol*, *100*(5), 357–366. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112046

ANHANG B: Datenfluss der Datenzusammenführenden Stellen

Gemäß der initialen Konzeption sollten die Auswertungen des Ressortforschungsvorhabens auf der Basis von Datenbeständen erfolgen, die über die folgenden drei Datenzusammenführende Stellen (s. Abbildung B-1) geflossen wären:

- Die kDZS auf Basis von Minimaldatenbeständen einzelner Krankenkassen;
- die rDZS auf Basis von Datenbeständen der KVNO und KVWL sowie des LKR NRW (d.h. Inzidenzmeldungen, Sterbefallmeldungen und Information zur MSP-Teilnahme);
- die mDZS auf Basis der Datenbestände der kDZS und rDZS.

In der Hauptstudie I waren die dafür notwendigen Datenflussprozesse unterschiedlich weit vorangeschritten. Im kassenbasierten Ansatz war ein geplanter Testdatenfluss eines Minimaldatenbestandes in die kDZS erfolgt. Im registerbasierten Ansatz wurde die rDZS bereits vollständig implementiert, so dass in der Hauptstudie I bereits ein vorläufiger (noch unvollständiger) Analysedatenbestand generiert und über die Evaluierende Stelle bereitgestellt werden konnte. Die mDZS, die auf den Arbeiten der kDZS und rDZS aufbaut und deren vollständige Implementierung voraussetzt, wurde konzeptioniert Karch et al., 2022).

In der Hauptstudie II mussten dann aufgrund fehlender Zustimmungen einzelner Krankenkassen die Arbeiten zur kDZS und somit auch zur mDZS eingestellt werden. Im Leistungsumfang der Hauptstudie II war von Beginn an enthalten, dass die Auswertung im kassenbasierten Ansatz auf Basis der jeweils vollständigen Datenbestände am BIPS bzw. im BARMER W-DWH durchgeführt werden. Der Minimaldatenbestand der kDZS wäre somit in erster Linie als Datenquelle für die Implementierung der mDZS von Nutzen gewesen. Um das Konzept eines ansatzübergreifenden Datenbestandes bzw. von ansatzübergreifenden Datenauswertungen dennoch realisieren zu können, wurde daher alternativ zur mDZS der Ansatz des erweiterten Kohortenabgleichs konzipiert und umgesetzt (s. Kapitel 3 und Kapitel 7).

Darüber hinaus konnte aufgrund von Schwierigkeiten am Server der Datenzusammenführenden Stellen (s. Anhang B.6) eine finale Übermittlung des bevölkerungsbasierten Datenbestands von der rDZS zur Evaluierenden Stelle erst nach dem Ende des Ressortforschungsvorhabens erfolgen. Die Auswertungen dieses Datenbestandes werden dann

als Ergänzung und Validierung des erweiterten Registerabgleichs dienen.

Da die Implementierung der rDZS und die Bereitstellung eines registerbasierten Datenbestandes über die Evaluierende Stelle dennoch Teil des Ressortforschungsvorhabens sind, werden im Folgenden die entsprechenden Datenflüsse einschließlich der dazugehörigen zentralen Hauptprozesse vorgestellt. Zusätzlich werden die ursprünglich geplanten, aber letztlich nicht umgesetzten Datenflüssen innerhalb des kassenbasierten und des modellübergreifenden Ansatzes in Abbildung B-1 dargestellt sowie in den nachfolgenden Ausführungen als Hinweise ergänzt. Weitere detaillierte Informationen zu den Prozessen können auch dem Ressortforschungsbericht der Hauptstudie I (Karch et al., 2022) entnommen werden.

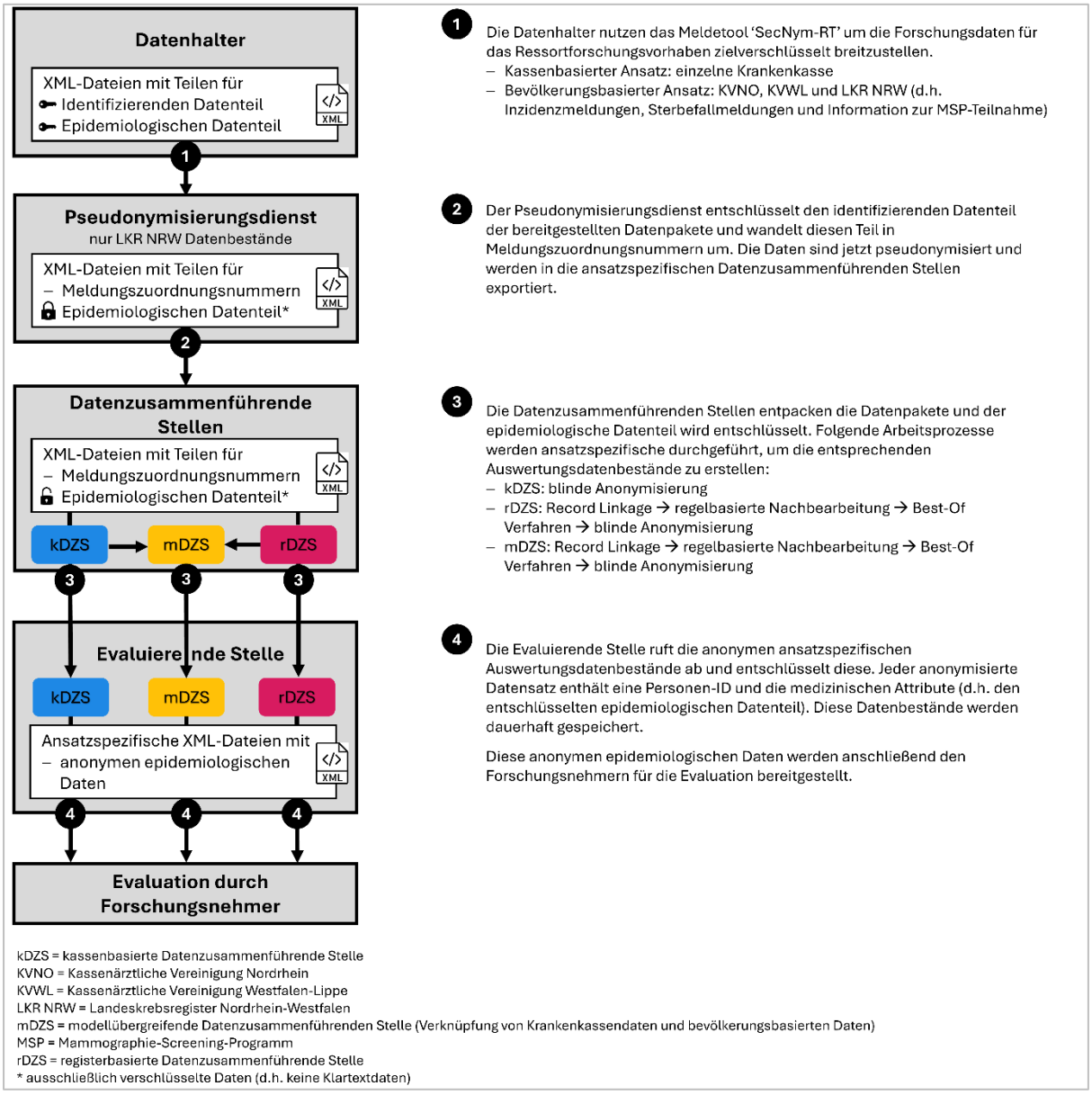


Abbildung B-1: Ursprünglich geplanter Datenfluss über die Datenzusammenführenden Stellen.

B.1 Datenhalter

Die Datenhalter im bevölkerungsbasierten Ansatz waren die KVNO, die KVWL und das LKR NRW (im kassenbasierten Ansatz: einzelne Krankenkassen). Das LKR NRW verfügt über Inzidenz- und Sterbefallmeldungen sowie Informationen zu MSP-Teilnahmen, die von den Screening-Einheiten in NRW übermittelt wurden.

Jeder Datensatz besteht aus zwei Datenteilen: einem personenidentifizierenden Datenteil und einem epidemiologischen Datenteil (medizinische Merkmale), der je nach Datenhalter variiert. Um die für das Ressortforschungsvorhaben erforderlichen Daten für die weitere Verarbeitung bereitzustellen, selektieren die Datenhalter die notwendigen Daten und exportierten sie über das Meldetool *SecuNym-RT* zielverschlüsselt an den Pseudonymisierungsdienst.

B.2 Pseudonymisierungsdienst

Der Pseudonymisierungsdienst wurde von der KV-IT betrieben, die bei der KVWL (Standort Dortmund) verortet ist. Innerhalb des Pseudonymisierungsdienstes wurden die Datenpakete zunächst entschlüsselt, um Zugriff auf den personenidentifizierenden Datenteil zu erhalten und diesen in eine personenspezifische Meldungszuordnungsnummer umzuwandeln. Die resultierenden pseudonymisierten Daten wurden im nächsten Schritt an die rDZS (bzw. kDZS im kassenbasierten Ansatz) exportiert.

B.3 Datenzusammenführende Stellen

Im Folgenden werden zunächst die Prozesse innerhalb der ansatzspezifischen Datenzusammenführenden Stellen beschrieben und dann kurz die Betreiber der Datenzusammenführenden Stellen vorgestellt.

B.3.1 Prozesse innerhalb der Datenzusammenführenden Stelle

Innerhalb der rDZS (bzw. der vorgesehenen kDZS oder mDZS) wurden zunächst die importierten pseudonymisierten Datenpakete entpackt und der epidemiologische Datenteil entschlüsselt, bevor die in den nachfolgenden Abschnitten beschriebenen Prozesse (d.h. Record Linkage, regelbasierte Nachbearbeitung, Best-Of-Verfahren und Blinde Anonymisierung) innerhalb der rDZS durchgeführt wurden. Im Falle einer voll-

ständigen Inbetriebnahme der kDZS und einer Implementierung der mDZS hätte sich das Vorgehen wie folgt unterschieden: Innerhalb der kDZS wäre auf den Krankenkassendaten lediglich die Blinde Anonymisierung (s. Anhang B.3.3.1) notwendig gewesen. Demgegenüber hätten innerhalb der mDZS alle Prozesse (s. Anhang B.3.3.1 bis Anhang B.3.3.4) stattfinden müssen, die auch innerhalb der rDZS durchgeführt wurden. Hierzu hätten zunächst die noch nicht blind anonymisierten Daten aus der rDZS und kDZS mittels eines Record Linkage miteinander verknüpft werden müssen, um die verknüpften Daten anschließend den Prozessen der regelbasierten Nachbearbeitung, des Best-Of-Verfahrens und abschließend der Blinden Anonymisierung zu unterziehen.

B.3.3.1 Record Linkage

Für das Ressortforschungsvorhaben wurde das Record Linkage-Verfahren nach Fellegi & Sunter (1969) umgesetzt und für die vorliegenden Datenmenge in der rDZS (bzw. mDZS; nicht zutreffend für kDZS) optimiert. Diese probabilistische Methode, die auf Basis des identifizierenden Datenteils (d.h. den Meldungszuordnungsnummern) operiert, ermöglicht eine Verknüpfung unterschiedlicher Meldungstypen unter Bildung von sogenannten Meldungspaaren. Das Ausmaß der Übereinstimmung eines potenziellen Meldungspaars wird dabei anhand eines Summenscores (=Übereinstimmungswert) bestimmt, berechnet aus der Anzahl aller übereinstimmenden bzw. nicht-übereinstimmenden personenidentifizierenden Merkmale. Zusätzlich werden für jedes einzelne Merkmal jeweils zwei Korrekturfaktoren berücksichtigt und der erhaltene Summenscore damit gewichtet. Der erste Faktor drückt die relative Häufigkeit einer Merkmalsausprägung (z.B. Vorname „Maria“ in verschlüsselter Form) im gesamten Datenbestand aus. Der zweite Faktor drückt die Korrektheit eines Merkmals über alle vorhandenen Personen im Datenbestand als relative Häufigkeit aus. Der erhaltene gewichtete Summenscore wird dann mit einem empirischen oberen und unteren Schwellenwert verglichen, die den sogenannten Graubereich definieren. Liegt dieser oberhalb des oberen Schwellenwerts, wird das Meldungspaar als übereinstimmend gekennzeichnet und in den sogenannten Bestandsdatensatz aufgenommen. Liegt der Übereinstimmungswert unterhalb des Graubereichs, also unterhalb des unteren Schwellenwerts, wird das Meldungspaar als nicht übereinstimmend gekennzeichnet. Sollte der Übereinstimmungswert in den Graubereich fallen, werden die Meldungspaare der regelbasierten Nachbearbeitung

zugeführt, wo die Möglichkeit besteht, sie anhand von erweiterten Regeln aufzulösen und zu klassifizieren (s. Anhang B.3.3.2). Weiterführende Details zu diesem Verfahren sind in Kapitel 4.3.2.1 des Ressortforschungsberichts zur Hauptstudie I (Karch et al, 2022) sowie im Folgenden unter Anhang B.3.3.2 zu finden.

Das Record Linkage-Verfahren ist technisch komplex und aufwändig. Um die Prozesszeiten zu optimieren und somit die Verarbeitungen im Rahmen der Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens umzusetzen, wurde für die Hauptstudie II eine Optimierungsstrategie – die Einführung von sogenannten Blockläufen – implementiert, die beim LKR NRW im Rahmen analoger Record Linkage-Verfahren bereits umgesetzt wurde. Dadurch und durch verschiedene weitere Optimierungen konnten die Prozesszeiten deutlich verkürzt werden.

B.3.3.2 Regelbasierte Nachbearbeitung

Die regelbasierte Nachbearbeitung ist ein optionaler, nachgelagerter Prozessschritt zum Record Linkage und dient dazu, Meldungspaare aus dem Graubereich aufzulösen. Ursprünglich sollte jede Meldung aus dem Graubereich (ca. 5 % der Meldungen pro Record-Linkage-Lauf) durch einen manuellen Vergleich auf Übereinstimmung mit potenziellen Partnern (= alle Meldungen des Bestandsdatensatzes, die einen im Graubereich liegenden Übereinstimmungswert zu dieser neu zu verknüpfenden Meldung haben) geprüft werden und eine Entscheidung hinsichtlich Übereinstimmung anhand einer Liste hierarchischer Kriterien getroffen werden. Nähere Informationen können dem Kapitel 4.3.2.2 des Ressortforschungsberichts der Hauptstudie I (Karch et al., 2022) entnommen werden.

Da sich gegen Ende der Hauptstudie I herausstellte, dass die Datenmenge aus dem Graubereich für die regelbasierte Nachbearbeitung in der verbleibenden Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens manuell nicht hätte bearbeitet werden können, wurde ein alternatives Verfahren angewendet. Dieses bestand in einer automatisierten Zuordnung von Datensätzen mit Hilfe von erfahrungsbasierten Regeln aus analogen Record Linkage-Verfahren des LKR NRW. Dabei wurde zunächst die zu verknüpfende Meldung aus dem Graubereich mit allen potenziellen Partnern aus dem Bestandsdatensatz zu einer Gruppe zusammengefasst. Dann wurde ein Set von fünf Regeln (s. Tabelle B-1) für jedes potenzielle Paar innerhalb der Gruppe geprüft. Sofern eine Regel erfüllt war, wurde das

entsprechende Meldungspaar als übereinstimmend gewertet und die neue Meldung in den Bestandsdatensatz aufgenommen. Zusätzlich wurde an der Meldung angefügt, ob die Zuordnung durch das Record Linkage oder die regelbasierte Nachbearbeitung erfolgte. Die Implementierung des aufgestellten Regelwerks (s. Tabelle B-1) fand im Rahmen der Hauptstudie II statt.

Tabelle B-1: Regelwerk für die regelbasierte Nachbearbeitung innerhalb der rDZS (bzw. der initial geplanten mDZS). Die jeweilige Regel galt als erfüllt, sobald alle Felder außer dem namensgebenden Feld eine Übereinstimmung zeigten.

Regelwerk *(Übereinstimmende Felder)*	**Vornamens-Regel**	**Geburtstags-Regel**	**Geburtsmonats-Regel**	**Geburtsjahres-Regel**	**Gemeinde-Regel**
Vorname		✓	✓	✓	✓
Nachname	✓	✓	✓	✓	✓
Geburtsname	✓	✓	✓	✓	✓
Geburtstag	✓		✓	✓	✓
Geburtsmonat	✓	✓		✓	✓
Geburtsjahr	✓	✓	✓		✓
Gemeindekennziffer	✓	✓	✓	✓	
Straße	✓	✓	✓	✓	✓
Hausnummer Teil 1	✓	✓	✓	✓	✓
Hausnummer Teil 2	✓	✓	✓	✓	✓

B.3.3.3 Best-Of Verfahren

Das Best-Of Verfahren ist ein notwendiger Prozess, der sich an das Record Linkage (s. Anhang B.3.3.1) und die regelbasierte Nachbearbeitung anschließt. Dieser Schritt dient dazu, die Komplexität innerhalb der nachfolgenden Anonymisierung (s. Anhang B.3.3.4) zu reduzieren, da unterschiedliche epidemiologische Informationen zu einer Variablen pro Person vorliegen können (z.B. zwei unterschiedliche Datumsangaben). Beim Best-Of Verfahren handelt sich um einen Prozess zur automatisierten personenspezifischen Aufbereitung der epidemiologischen Informationen. Aus einzelnen Teildatensätzen einer Person wird die entsprechende Information anhand von reproduzierbaren Regeln miteinander verglichen und die als „beste“ eingestufte Information übernommen, indem zusammenführende Schritte oder Filterprozesse auf den medizinischen Attributen

durchgeführt werden. Auf diese Weise wird ein neuer Datensatz auf Personenebene mit nur einer Information für jede Variable pro Person erstellt. Weiterführende Information zum Verfahren sind im Kapitel 4.3.2.3 des Ressortforschungsberichts der Hauptstudie I (Karch et al., 2022) nachzulesen.

B.3.3.4 Blinde Anonymisierung

Der letzte relevante Prozess innerhalb der rDZS (bzw. kDZS oder mDZS) ist die Blinde Anonymisierung (s. auch Kapitel 4.3.2.4 aus dem Ressortforschungsbericht der Hauptstudie I; Karch et al., 2022). Dabei ist zunächst wichtig, dass sich die Daten dafür in eine von drei Gruppen einteilen lassen:

- Identifikatoren: Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die eine eindeutige Identifikation einer Person ermöglichen (z.B. Vor- und Nachname)
- Quasi-Identifikatoren: Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die durch Abgleich mit anderen, leicht zugänglichen Datenquellen die Re-Identifizierung einer Person mit hoher Wahrscheinlichkeit ermöglichen (z.B. Geburtsdatum + Postleitzahl + Geschlecht)
- Sensible Merkmale: Merkmale, die bei Veröffentlichung des Datenbestands nicht mit einer bestimmten Person in Zusammenhang gebracht werden dürfen (z.B. Gesundheitszustand)

Die Blinde Anonymisierung umfasst die Entfernung aller direkt personenidentifizierenden Merkmale (der Identifikatoren) sowie die Anwendung von Verfahren, die eine mögliche Re-Identifizierung durch Quasi-Identifikatoren und sensible Merkmale reduzieren (s. Tabelle B-2). Hierbei wurde Anonymität auf Basis der verschlüsselten Merkmale hergestellt.

Für das Ressortforschungsvorhaben wurde das Verfahren nach Sweeney (2002) – die k-Anonymität – umgesetzt. Dieses Verfahren erfordert die Bildung von mindestens k großen Gruppen, die sich in einem oder in einer Kombination von mehreren, quasi-identifizierenden Merkmal(en) in ihrer jeweiligen Ausprägung identisch sind. Die nachfolgende Tabelle B-3 zeigt ein entsprechendes Beispiel.

Tabelle B-2: Datensatzzusammenstellung inkl. möglicher Quasi-Identifikatoren und sensibler Merkmale.

Merkmal	Genauigkeit der Ausprägung	Möglicher Quasi-Identifikator	Sensibles Merkmal
Gemeindekennziffer	5-stellig	Ja	Nein
Geburtsdatum	Quartalsgenau	Ja	Nein
Diagnosedatum	Vollständig	Nein	Ja
Sterbedatum	Vollständig	Ja	Ja
Todesursache	ICD-10-Codes	Nein	Ja
Diagnose	ICD-10-Codes	Nein	Ja
TNM-Klassifikation*	Vollständig	Nein	Ja
Rezeptorstatus	Vollständig	Nein	Ja
Grading	Vollständig	Nein	Ja
Lokalisation	Vollständig	Nein	Ja
Morphologie	Vollständig	Nein	Ja
Screeninghistorie	Vollständiges Datum	Nein	Ja
Kurative Historie	Vollständiges Datum	Nein	Ja

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
Kurative Historie = Alle Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen einer Person außerhalb des MSP.
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen.
Screeninghistorie = Alle Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen einer Person im Rahmen des MSP.

Tabelle B-3: Beispiel eines anonymisierten Datensatzes mit einer k=3 Anonymität. In dieser Gruppe ist der Quasi-Identifikator „Geburtsdatum“ für 3 Personen identisch.

Gemeinde-kennziffer	Geburtsdatum	Diagnosedatum	ICD-10-Codes
05515001	12.07.1938	22.03.2014	C50 - Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
05515002	12.07.1938	18.04.1999	C68 - Bösartig Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane
05516003	12.07.1938	-	-
05566076	12.07.1939	26.01.1998	C44 - Sonstige bösartige Neubildung der Haut
05316000	18.07.1938	-	-

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

Die *l*-Diversität ist ein weiteres, auf die *k*-Anonymität aufbauendes Verfahren zum Schutz sensibler Merkmale (Machanavajjhala et al., 2007). Die *l*-Diversität erfordert, dass die Häufigkeit einzelner sensibler Merkmale (s. Tabelle B-2) innerhalb einer Personengruppe in einem *k*-anonymisierten Datenbestand mindestens den Wert l erreichen muss. Da der Datenbestand der rDZS (bzw. kDZS und mDZS) viele spezifische sensible Informationen (s. Tabelle B-4) in jedem Datensatz enthalten konnte, war eine Erweiterung der *k*-Anony-

mität erforderlich (Machanavajjhala et al., 2007), um einen Homogenitätsangriff zu vermeiden. Daher wurde die *l*-Diversität in den bestehenden Anonymisierungsalgorithmus mit aufgenommen. Die ideale Umsetzung der *l*-Diversität erfordert eine zufällige, allerdings feste Verteilung (im Idealfall bei binärer Merkmalsausprägung 50:50) der Ausprägungsanteile der sensiblen Merkmale in jeder Personengruppe (Machanavajjhala et al., 2007). Im Rahmen des Ressortforschungsvorhabens war diese Umsetzung nicht möglich. Für eine korrekte Umsetzung hätten hinreichend viele Frauen mit entsprechenden Ausprägungen in den jeweiligen Personengruppen vorhanden sein müssen, um eine Gleichverteilung aller Ausprägungen für sensible Merkmale gewährleisten zu können. Andernfalls würde es dazu führen, dass bestimmte Werte gar nicht erst hätten berücksichtigt werden können und ganze Personengruppen „unterdrückt" worden wären. Dies wiederum hätte zur Konsequenz gehabt, dass beispielsweise alle Frauen, die eher seltene Ausprägungen eines Merkmals hatten, also z.B. verstorben sind oder eine spezifische ICD-Diagnose (wie z.B. C50) hatten, aus dem Datenbestand herausgefiltert worden wären. Zur Lösung dieses Problems implementierte das LKR NRW deshalb einen Ansatz, der sich zwar auf die grundlegende Theorie der *l*-Diversität nach Machanavajjhala et al., (2007) stützt, aber den Aspekt der Idealverteilung aufweicht [18]. Dieser Ansatz erforderte, dass für eine festgelegte Gruppe von sensiblen Merkmalen innerhalb des Datenbestands ein oberer und unterer Schwellenwert festgelegt wurde, innerhalb derer sich die Ausprägungshäufigkeit befinden musste.

Zusammenfassend musste nun jede Merkmalsgruppe sowohl die noch festzulegende *k*-Anonymität nach Sweeney (2002; im resultierenden Auswertungsdatenbestand k=5) als auch die individuell pro Merkmalsgruppe festzulegenden Schwellenwerte der *l*-Diversität erfüllen, damit die Gruppe von Personen in den endgültigen Auswertungsdatenbestand mit aufgenommen werden konnte.

[18] Somit konnte nicht mehr von einer Umsetzung der ursprünglichen *l*-Diversität gesprochen werden. Der Einfachheit halber wird im Folgenden jedoch weiterhin von *l*-Diversität gesprochen, obwohl es sich nicht um eine eins-zu-eins Umsetzung der *l*-Diversität nach Machanavajjhala et al. (2007) handelt.

Tabelle B-4: Merkmalsausprägungen der bereitgestellten Daten aus der rDZS im bevölkerungsbasierten Ansatz.

(Abgeleitete) Variable	**Selektierte Ausprägung für Datenbereitstellung** *(sofern einzuschränken)*
Geburtsdatum	Monatsgenau (MM.JJJJ)
Geschlecht	Weiblich
Gemeindekennziffer	5-stellig
Primärtumor Tumordiagnose	ICD-10-Codes C50 oder D05
Tumor Diagnosedatum	Tagesgenau (TT.MM.JJJJ)
Tumor Seitenlokalisation	Zusammengesetzt: – Seite: 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)
Morphologie-Code	ICD-O-3-Codes
Grading	Kategorisiert: – Stufe 1 (gut differenziert) – Stufe 2 (mäßig differenziert) – Stufe 3 (gering differenziert) bzw. (DCIS) – L (Low), I (Intermediate), H (High), X (nicht angegeben)
Rezeptorstatus	Zusammengesetzt: – Oestrogen und Progesteron: negativ, positiv oder fehlend – HER2: negativ, positiv oder grenzwertig; fehlend – ki67: (0 bis 100); fehlend
TNM-Klassifikation	Zusammengesetzt: – y-Symbol (neo-adjuvant): vorhanden oder fehlt – T-, N- und M-Prefix: c = klinisch, p = histopathologisch oder fehlt) – T-Stadium: T0, T1, T1a, T1b, T1c, T1mic, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, T4d, Tis, oder TX – N-Stadium: N0, N1, N1mi, N1a, N1b, N1c, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, N3c, oder NX – sn-Symbol (=Sentinellymphknotenstatus): vorhanden oder fehlt – M-Stadium: M0, M1 oder fehlt
Sterbedatum	Monatsgenau (MM.JJJJ)
Todesursachen	ICD-10-Codes
Screeninghistorie	– Screeningdatum: Tagesgenau (TT.MM.JJJJ) – Screeningergebnis: k = kein Krebs, b = Brustkrebs, o = offen
Kurative-Historie*	Tagesgenau (TT.MM.JJJJ)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
ICD-O-3 = 3. Version der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Onkologie.
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen.
* Mehrfache Einträge möglich.

B.3.2 Wechsel des Betreibers der Datenzusammenführenden Stellen

Der Server der Datenzusammenführenden Stellen war in der Hauptstudie I beim Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH (ZTG) angesiedelt. Die ZTG stand dem Ressortforschungsvorhaben für die Hauptstudie II nicht mehr zur Verfügung, so dass im ersten Quartal 2022 der Server der Datenzusammenführenden Stellen an die Innovationsgesellschaft Technische Universität Braunschweig mbH (iTUBS), verortet am Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik (PLRI) der Technischen Universität Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover, überführt wurde. Es fanden umfangreiche Schulungen durch das LKR NRW statt, einschließlich einer ausführlichen Beratung und eines kontinuierlichen Austauschs zur Prozessumsetzung. Erst nach vollständiger Anpassung und Freigabe der verfahrensspezifischen Datenschutzkonzepte durch die BfDI konnte die Wiederinbetriebnahme des Servers der Datenzusammenführenden Stellen am 10.10.2022 erfolgen. Das LKR NRW führte danach planmäßig Routineuntersuchungen am Server durch.

B.4 Evaluierende Stelle

Die am BfS angesiedelte Evaluierende Stelle ruft den über die rDZS (bzw. initial geplant auch kDZS und mDZS) bereitgestellten anonymen epidemiologischen Auswertungsdatenbestand ab und entschlüsselt ihn (s. Abbildung B-1). Jeder Datensatz enthält eine Personen-ID sowie medizinische Merkmale (d.h. den epidemiologischen Datenteil). Als letzte Datenverarbeitungsinstitution stellt die Evaluierende Stelle den anonymisierten Datenbestand der rDZS (bzw. initial geplant kDZS und mDZS) den Ressortforschungsnehmern bereit. Weitere Details können im Ressortforschungsbericht der Hauptstudie I (Karch et al., 2022) nachgelesen werden.

Der für die Evaluierende Stelle erforderliche AES-Schlüssel wurde gemäß Datenfluss- und Datenschutzkonzept vom BfS zum Start der Datenlieferung in der Hauptstudie I erzeugt und adäquat verwahrt. Alle Schlüsseltreuhänder der jeweiligen Datenlieferanten erhielten einen personifizierten, mehrstufig gesicherten Zugang zum beim BfS abgelegten Schlüssel. Anschließend wurde der Schlüssel in das Datenmeldetool *SecuNym-RT* integriert und die jeweiligen Datenlieferungen durchgeführt.

B.5 Aktualisierungen und endgültiger Datenbestand der rDZS

Im Rahmen der Hauptstudie II mussten die Datenbestände der KVWL und des LKR NRW in der rDZS finalisiert werden. In der Hauptstudie I konnten die Daten der KVNO vollständig übermittelt und verarbeitet werden. Die KVWL hingegen konnte erst gegen Ende dieser Studienphase eine erste Teilmenge der Abrechnungsdaten bereitstellen, so dass eine Verarbeitung dieser Daten innerhalb der rDZS nicht mehr möglich war (Karch et al., 2022). Daher mussten in der Hauptstudie II die noch fehlenden Abrechnungsdaten der KVWL in die rDZS übermittelt und der gesamte Datenbestand der KVWL dort verarbeitet werden. Die in der Hauptstudie I vom LKR NRW bereitgestellten Datenbestände (Inzidenz- und Sterbefallmeldungen sowie Informationen zu den MSP-Teilnehmerinnen) mussten in der Hauptstudie II ebenfalls noch für die Datenjahre bis einschließlich 2019 erweitert werden. Zudem wurden fehlende Werte (wie z.B. TNM-Stadium) in den Inzidenzmeldungen mithilfe eines Imputationsverfahrens (s. Anhang C) am LKR NRW ergänzt und diese aufbereiteten und aktualisierten Datensätze dann in der Hauptstudie II neu an die rDZS übermittelt.

Insgesamt konnten so 20.931.446 neue Meldungen mittels Record Linkage mit dem zum Ende der Hauptstudie I bereits vorhandenen Datenbestand der rDZS (n=7.254.634) verknüpft werden. Der nach Abschluss der Arbeiten verfügbare Datenbestand der rDZS umfasst somit 28.286.080 Einzelmeldungen, die sich auf 5.161.706 Personendatensätze verteilen (s. Tabelle B-5).

Tabelle B-5: Der endgültige rDZS-Datenbestand.

Meldungstyp	**Datenjahre**	**Altersbereich der Frauen** *[in Jahren]*	**Anzahl**
MSP-Teilnehmerinnen	2005 bis 2019	50 bis 69	2.727.967
Sterbefälle	2005 bis 2019	50 bis 84	185.536
Inzidente Brustkrebsfälle	2005 bis 2019	50 bis 79	137.792
KVNO-Daten	2016 bis 2019	50 bis 79	4.303.339
KVWL-Daten	2012 bis 2019	50 bis 79	20.931.446

KVNO = Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
KVWL = Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
MSP = Mammographie-Screening-Programm

Im Rahmen der regelbasierten Nachbearbeitung konnten 2.726.272 Meldungen zugeordnet werden, was einer Erweiterung der verfügbaren Datengrundlage von 7,66 % entspricht.

Für alle Meldungen im Graubereich (s. Tabelle B-6), die auch durch die regelbasierte Nachbearbeitung nicht aufgelöst werden konnten, war es nicht möglich, durch zusätzlichen manuellen Aufwand eine Zuordnung vorzunehmen. Der Grund hierfür liegt darin, dass keine zusätzlichen Klartextinformationen vorlagen, die eine noch differenziertere Entscheidung als die der regelbasierten Nachbearbeitung ermöglich hätte.

Tabelle B-6: Anzahl nicht auflösbarer Meldungen gemäß Meldungstyp nach Durchführung des Record-Linkage und der regelbasierten Nachbearbeitung.

Meldungstyp	Merkmale für Meldungstyp	Gesamtanzahl nicht aufgelöster Meldungen im Graubereich	Anzahl medizinischer Merkmale innerhalb der nicht aufgelösten Meldungen
Sterbefallmeldung	Sterbedatum	26.398	26.398
	Todesursache nach ICD-10		25.797
Inzidenzmeldung	Diagnosedatum	18.597	18.597
	Grading		18.261
	Lokalisation		18.597
	Diagnose		18.597
	TNM-Klassifikation		18.572
	Rezeptorstatus		14.307
MSP-Teilnehmerin	Screeninghistorie	381.889	381.889
KVNO-Daten	Kurative Historie	174.817	46.372
KVWL-Daten	Kurative Historie	20.565	20.565

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.
Kurative Historie = Alle Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen einer Person außerhalb des MSP
KVNO = Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
KVWL = Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Rezeptorstatus = Informationen zum Hormonrezeptorstatus und zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2).
Screeninghistorie = Alle Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen einer Person in Rahmen des MSP.
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen.

B.6 Schwierigkeiten am Server der Datenzusammenführenden Stelle

Während der Laufzeit der Hauptstudie II traten auf dem Server des PLRI mit einem Festplattenausfall und einem Datensicherheitsvorfall zwei Ereignisse auf, die zu Änderungen in der Datenbereitstellung und -auswertung im Ressortforschungsvorhaben führten. Zu diesem Zeitpunkt in der Hauptstudie II war die Implementierung der kDZS und mDZS bereits nicht mehr vorgesehen (s. Kapitel 3), die rDZS wurde jedoch zur Bereit-

stellung der Auswertungsdatenbasis für den bevölkerungsbasierten Ansatz benötigt. Die Serverprobleme konnten noch während der Laufzeit des Ressortforschungsvorhabens behoben werden, die Daten in der rDZS standen jedoch erst mit erheblicher Verzögerung nach Ende des Ressortforschungsvorhabens zur Verfügung. Die Auswertungen auf Basis der rDZS werden daher im Sinne einer Validierung der Ergebnisse des aus diesem Grund ausgewerteten erweiterten Registerabgleichs (s. Kapitel 6) zu einem späteren Zeitpunkt gesondert veröffentlicht.

B.6.1 Festplattenausfall

Ende Mai 2023 stellte das LKR NRW bei einer routinemäßigen Überprüfung einen Ausfall des Servers der rDZS fest. Es stellte sich heraus, dass zwei Festplatten des RAID-5-Verbundes ausgefallen waren. Dies hatte einen Verlust von Record-Linkage-Arbeiten bis zum letzten Sicherungszeitpunkt zur Folge, was einem Verarbeitungsrückschritt von ca. 6,5 Millionen Einzeldatensätzen entsprach. Es folgten intensive Arbeiten zur Fehlerdiagnose, zur datenverlustfreien Wiederherstellung sowie zum Wiederaufbau des RAID-Systems und des Servers. Die Wiederinbetriebnahme des Servers der rDZS erfolgte Mitte September 2023.

B.6.2 Datensicherheitsvorfall

Eine Woche nach der Wiederinbetriebnahme des Servers der rDZS wurde aufgrund dessen Nichterreichbarkeit ein Datensicherheitsvorfall auf diesem Server festgestellt. Daraufhin wurde der DZS-Server durch die iTUBS vom Netz genommen und das Sicherheitsprotokoll der TU Braunschweig aktiviert. Wie sich im Verlauf der Analyse herausstellte, wurde der rDZS-Server über eine Hardware-Schnittstelle kompromittiert und ein neues Betriebssystem über das alte installiert. Dies führte zu einer vollständigen Löschung der auf dem System befindlichen Daten. Ein unberechtigter Datenabfluss vom rDZS-Server konnte jedoch nach Untersuchungen durch eine externe forensische Analysefirma nicht nachgewiesen werden. Auch eine Einsichtnahme in die vorhandenen Daten war nicht möglich, da bis auf prozessbezogene Informationen alle relevanten personenbezogenen und medizinischen Daten ausschließlich in verschlüsselter Form vorlagen. Nach umfangreichen Sicherheitsanpassungen am PLRI und an der TU Braunschweig wurde der rDZS-Server Ende April 2024 wieder in Betrieb genommen. Da

zunächst keine eindeutige Abschätzung über die Wiederinbetriebnahme des rDZS-Servers möglich war, wurde eine alternative Datenbereitstellungsstrategie, der erweiterte Registerabgleich (s. Kapitel 6), entwickelt und umgesetzt, um die Ziele des Ressortforschungsvorhabens fristgerecht zu erreichen.

Referenzen

Fellegi, I.P., & Sunter, A.B. (1969). A theory for record linkage. *Journal of the American Statistical Association,* 64(328), 1183-1210. https://doi.org/10.1080/01621459.1969.10501049

Karch, A., Buschmann, L., Minnerup, H., Czwikla, J., Heinze, F., Haug, U., Langner, I., Heinig, M., Braitmaier, M., Eppe, S., Khil, L., & Kleihues-van Tol, K. (2022). *Hauptstuide I zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm –Vorhaben 3617S42402*. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2022030131647

Machanavajjhala, A., Kifer, D., Gehrke, J., & Venkitasubramaniam, M. (2007). L-diversity: Privacy beyond k-anonymity. *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data*. 1(1), 3-es. https://doi.org/10.1145/1217299.1217302

Sweeney, L. (2002). k-Anonymity: A model for protecting privacy. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems,* 10(05), 557-570. https://doi.org/10.1142/S0218488502001648

ANHANG C: Beschreibung des Imputationsverfahrens

In den epidemiologischen Krebsregisterdaten des LKR NRW sind Informationen zur Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), zum Nodalstatus (N) sowie zu möglichen Fernmetasten (M) einer Tumorerkrankung gemäß TNM-Klassifikation verfügbar. Darüber hinaus liegen aber auch Daten zum Grading im LKR NRW vor. Aufgrund dessen, dass diese Informationen aber nicht vollständig und vollzählig sind, wurde eine multiple Imputation vorgenommen, die im Folgenden kurz zusammengefasst wird.

Die Imputation der fehlenden T-, N-, und M-Angaben gemäß der TNM-Klassifikation sowie des histopathologischen Gradings wurde auf dem epidemiologischen Best-Of-Datensätzen mit invasiven Brustkrebserkrankungen und den Tumoren Carcinoma in situ der Brustdrüse aus den Diagnosejahren 2005 bis 2019 in NRW durchgeführt.

In Vorbereitung für die eigentliche Imputation wurden zu Beginn alle Frauen mit einem Carcinoma in situ der Brustdrüse von der Imputation der TNM-Angaben ausgeschlossen, da bei diesen Tumoren naturgemäß keine Lymphknoten befallen sind und auch keine Fernmetastasen auftreten können. Gleichzeitig werden diese Tumore immer der kategorisierten Tumorgröße „tis“ zugeordnet. Daran anschließend wurden für die invasiven Karzinome die fehlenden Informationen zur Größe des Tumors gemäß TNM-T-Klassifikation im epidemiologischen Best-Of durch vorher plausibilisierte Werte aus dem klinischen Best-Of ergänzt, sofern diese dort verfügbar waren. Abschließend wurden alle Informationen zur Größe des Primärtumors gemäß TNM-T-Klassifikation auf Einstellerniveau (z.B. t1, t2, ...) reduziert. Für das Grading wurden die Frauen mit einem Carcinoma in situ der Brustdrüse ebenfalls von der Imputation ausgeschlossen.

Nach diesen vorbereitenden Arbeiten wurde daran anschließend eine multiple Imputation durchgeführt, im Zuge dessen fehlende Werte mit dem MICE (= Multiple Imputation by Chained Equations) Verfahren ergänzt wurden. Für die kategorisierte Tumorgröße und die Angabe zum Nodalstatus und das Grading wurde als Imputationsmodell eine multinomiale logistische Regression und für die Angabe zum Status der Metastasierung eine binomiale logistische Regression eingesetzt.

Die folgenden Prädiktoren sind in die Imputationsmodelle eingeflossen:

- Diagnosealter in Jahren
- Diagnosejahr
- ICD-Diagnose Viersteller

- Histologiegruppe (duktales Adenokarzinom, lobuläres Adenokarzinom, medulläres Adenokarzinom, M. Paget (invasiv), inflammatorisches Adenokarzinom, andere Adenokarzinome, unspezifisch/ungenau bezeichnet, andere spezifische Malignome)
- Überlebenszeit bzw. Zensierungszeit und Vitalstatus
- T-, N- und M-Stadium (soweit verfügbar)
- Histopathologisches Grading
- Diagnoseanlass des Tumors (im Screening, im Intervall, bei MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, irreguläres Intervall (30 bis 60 Monate nach unauffälliger Untersuchung), post-Screening (> 60 Monate nach unauffälliger Untersuchung), anderer Anlass)

Es wurden mithilfe des probabilistischen Imputationsmodells 20 Imputationen pro fehlenden Wert durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in dem jeweiligen leeren Feld durch Semikolon getrennt eingefügt. Die statistische Analyse der Einzeldatensätze mit anschließendem Poolen der Ergebnisse entsprechend Rubin's Rules (Rubin, 1987) blieb weiterhin möglich, ohne dass sich die Zeilen- oder Spaltenanzahl des Ursprungsdatensatzes geändert haben. Schlussendlich wurden alle Fälle mit Carcinoma in situ der Brustdrüse, die zu Beginn von der Imputation ausgeschlossen wurden, wieder an den Datenbestand, der nun auch die imputierten Daten beinhaltet hat, beigefügt.

Auf Basis des Analysedatenbestands der personenzeitbasierten Kohortenanalyse erfolgte eine Charakterisierung der Frauen mit inzidentem Brustkrebs hinsichtlich kleinischer und pathologischer Informationen (s. Kapitel 6.1.2.2 und Kapitel 6.2.2.1). Zu diesem Zweck wurde der Modalwert aus den 20 Imputationen pro fehlenden Wert ermittelt und gemeinsam mit den nicht-imputierten, d. h. mit den gemeldeten und aus dem Best-Of entnommenen Merkmalen, gemeinsam ausgewertet. Insgesamt konnten dabei 18.243 imputierte Angaben zur kategorisierten Tumorgröße, 20.898 imputierte Informationen zum Nodalstatus, 34.547 Imputationsangaben zum Status der Metastasierung sowie 5.149 imputierte Grading-Informationen berücksichtigt werden.

Referenzen

Rubin, D.B. (1987). *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys* (1. Aufl.). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9780470316696

ANHANG D: Todesursachenalgorithmus

Im Folgenden wird der Fokus auf den Todesursachenalgorithmus gelegt. In Anhang D.1 werden zunächst die berücksichtigten Diagnosen, die für die Entwicklung und Anwendung des Todesursachenalgorithmus relevant sind, vorgestellt. Anschließend, in Anhang D.2, wird die Übereinstimmung zwischen dem Todesursachenalgorithmus und der amtlichen Todesursachen dargestellt.

D.1 Im Todesursachenalgorithmus berücksichtigte Diagnosen primärer Neubildungen

Für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus wurden fünf Einzelkriterien (s. Tabelle 5-1) definiert. Eine in den Krankenkassendaten als verstorben identifizierte Frau galt dann als Brustkrebssterbefall, wenn mindestens eines der Kriterien erfüllt war. Die Einzelkriterien ergaben sich aus der Sichtung der Versichertenprofile. Dabei zeigte sich, dass in manchen Fällen offensichtlich ICD-10-Codes für primäre Neubildungen anstelle der entsprechenden Diagnosecodes für sekundäre Neubildungen (befallene Lymphknoten bzw. Fernmetastasen) verwendet wurden. Dies betraf die typischen Lokalisationen für Metastasen bei Brustkrebs (u.a. Knochen, Gehirn, Lunge, Leber). Da die Unsicherheiten bei Frauen mit ausschließlich ambulanten Brustkrebsdiagnosen größer waren, wurde der Umfang der berücksichtigten ICD-10-Diagnosecodes für diese Lokalisationen bei diesen Frauen weiter eingeschränkt, d.h. es ergaben sich zwei unterschiedliche Kategorien (Kategorie 1 und Kategorie 2). Die Tabelle D-1 zeigt eine Aufstellung der Krebserkrankungen, die als mögliche Brustkrebsmetastasen berücksichtigt wurden.

Tabelle D-1: Im Todesursachenalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.1) berücksichtigte ICD-10-Codes primärer Neubildungen, die unter bestimmten Voraussetzungen als Metastasen von Brustkrebs interpretiert wurden.

Kategorie 1* ICD-10-Code	Kategorie 2* ICD-10-Code
C16 (Bösartige Neubildung des Magens)	-
C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge)	C22 (Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge)
C25 (Bösartige Neubildung des Pankreas)	-
C34 (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge)	-
C38 (Bösartige Neubildung des Herzens, des Mediastinums und der Pleura)	C38 (Bösartige Neubildung des Herzens, des Mediastinums und der Pleura)
C40 (Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten)	C40 (Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten)
C41 (Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen)	C41 (Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen)
C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut)	C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut)
C48 (Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums)	C48 (Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums)
C49 (Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe)	C49 (Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe)
C70 (Bösartige Neubildung der Meningen)	C70 (Bösartige Neubildung der Meningen)
C71 (Bösartige Neubildung des Gehirns)	C71 (Bösartige Neubildung des Gehirns)
C72 (Bösartige Neubildung des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des Zentralnervensystems)	C72 (Bösartige Neubildung des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des Zentralnervensystems)
C76 (Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen)	C76 (Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen)
C80 (Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation)	C80 (Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation)
C97 (Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen)	C97 (Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen)

* Kategorie 1 wird angewandt, wenn bei der Frau mindestens eine stationäre Brustkrebsdiagnose vorliegt. Kategorie 2 wird angewandt, wenn bei der Frau ausschließlich ambulante Brustkrebsdiagnosen vorliegen.

D.2 Übereinstimmung zwischen dem weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus und der amtlichen Todesursache

In einer Population, für die amtlichen Todesursachen zur Verfügung standen, konnte die Übereinstimmung zwischen dem weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus (s. Kapitel 5.1.2.3.1) und der amtlichen Todesursache (s. Kapitel 2.1.3.3 und Kapitel 3.1.3) geprüft werden. Genutzt wurde dafür die Population aus dem Abgleich mit dem LKR NRW, der in der Machbarkeitsstudie II durchgeführt wurde und in der auch der ursprünglich entwickelte Todesursachenalgorithmus geprüft wurde (n=24.235).

Betrachtet man die amtliche Todesursache als Goldstandard, ergab sich für den weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus eine Sensitivität von 92,0 %, eine

Spezifität von 97,3 %, ein Positiv Prädiktiver Wert von 99,0 % und ein Negativ Prädiktiver Wert von 81,2 % (s. Tabelle D-2).

Tabelle D-2: Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus (unter der Annahme, dass die amtliche Todesursache der Goldstandard ist).

Kriterium	Werte
Sensitivität	92,0 % (95 % KI: 90,9 bis 92,9)
Spezifität	97,3 % (95 % KI: 97,1 bis 97,5)
Positiv Prädiktiver Wert	99,0 % (95 % KI: 98,8 bis 99,1)
Negativ Prädiktiver Wert	81,2 % (95 % KI: 79,8 bis 82,6)

KI = Konfidenzintervall

Darüber hinaus wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hintergrund dieser Sensitivitätsanalysen waren die Einblicke, die sich aus den Sichtungen der Krankenkassendaten der diskrepanten Fälle (d.h. falsch-positive und falsch-negative Fälle) ergaben. Sie legten nahe, dass die amtliche Todesursache nicht immer als Goldstandard zu betrachten ist bzw. zum Teil nur sehr unspezifische Informationen enthält.

D.2.1 Sensitivitätsanalysen zu (vermeintlich) falsch-positiven Fällen

Diese Sensitivitätsanalysen zielten darauf ab, zu untersuchen, ob die Spezifität des Todesursachenalgorithmus gemessen an den als Goldstandard angenommen amtlichen Todesursachen ggf. unterschätzt wird. Dabei wurde angenommen, dass es sich bei manchen falsch-positiven Fällen (d.h. bei Fällen mit der Todesursachenalgorithmus-Entscheidung „Tod durch Brustkrebs“, aber einer anderen amtlich Todesursache als „Brustkrebs“) doch um Brustkrebssterbefälle handeln könnte, da die Krankenkassendaten darauf eindeutig hinwiesen.

Bei diesen bestimmten falsch-positiven Fällen wiesen indirekt auch die amtlichen Todesursachen darauf hin, dass es sich bei dem Sterbefall doch um einen Brustkrebssterbefall handeln könnte. Es handelt sich dabei um folgende amtliche Todesursachen:

a) Primäre Neubildungen, die *mögliche* Metastas*en* von Brustkrebs darstellen und die auch bereits im Todesursachenalgorithmus berücksichtigt wurden (s. Kapitel 5.1.2.3.1 und Anhang D.1: Tabelle D-1),

b) das Ovarialkarzinom, welches als Teil eines hereditären Syndroms gemeinsam mit Brustkrebs auftreten kann, womit die eigentliche Todesursache nicht eindeutig bestimmbar ist, und

c) unspezifische Todesursachen, inkl. unspezifische Krebstodesursachen (bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation, sonstige ungenaue oder nicht näher bezeichnete Todesursachen, bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen, Tod ohne Anwesenheit anderer Personen, Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen, sonstiger plötzlicher Tod unbekannter Ursache).

Unter allen (vermeintlich) falsch-positiven Fällen machten Fälle aus Punkt a) 23,0 %, Punkt b) 1,6 % und Punkt c) 14,6 % aus. Würden diese Fälle als amtliche Brustkrebssterbefälle behandelt werden, würde die rechnerische Spezifität des Algorithmus gemessen and den entsprechend korrigierten amtlichen Todesursachen 98,4 %betragen (anstatt 97,3 %; s. Tabelle D-3).

Tabelle D-3: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu (gemäß amtlicher Todesursache) falsch-positiven Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur bestimmter amtlichen Todesursachen.

Kriterium	Werte mit Korrektur	Werte ohne Korrektur (s. Tabelle D-2)
Sensitivität	92,6 % (91,6 bis 93,5)	92,0 % (90,9 bis 92,9)
Spezifität	98,4 % (98,2 bis 98,5)	97,3 % (97,1 bis 97,5)
Positiv Prädiktiver Wert	99,0 % (98,8 bis 99,1)	99,0 % (98,8 bis 99,1)
Negativ Prädiktiver Wert	88,6 % (87,4 bis 89,7)	81,2 % (79,8 bis 82,6)

KI = Konfidenzintervall

D.2.2 Sensitivitätsanalysen zu (vermeintlich) falsch-negativen Fällen

Diese Sensitivitätsanalysen zielten darauf ab, zu untersuchen, ob die Sensitivität unterschätzt sein könnte. Dabei wurde angenommen, dass es sich bei der amtlichen Todesursache „Tod durch Brustkrebs“ in bestimmten falsch-negativen Fällen (d.h. bei Fällen mit der Todesursachenalgorithmus-Entscheidung „Tod durch andere Ursachen“ als „Brustkrebs“, aber „Brustkrebs“ als amtliche Todesursache) doch nicht um Brustkrebssterbefälle handeln könnte, da die Krankenkassendaten eher eine andere Todesursache vermuten lassen. Dabei handelt es sich um Fälle, bei denen in der gesamten Versichertenhistorie niemals eine Diagnose „Brustkrebs“ (ambulant oder stationär)

codiert wurde. Unter allen (vermeintlich) falsch-negativen Fällen traf dies auf 12,0 % zu. Würden diese Fälle nicht als amtliche Brustkrebssterbefälle behandelt werden, würde die Sensitivität des Todesursachenalgorithmus gemessen an den entsprechend korrigierten amtlichen Todesursachen rechnerisch 92,8 % betragen (anstatt 92,0 %; s. Tabelle D-4).

Tabelle D-4: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zu (vermeintlich) falsch-negativen Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur bestimmter amtlichen Todesursachen.

Kriterium	Werte mit Korrektur	Werte ohne Korrektur (s. Tabelle D-2)
Sensitivität	92,8 % (95 % KI: 91,8 bis 93,8)	92,0 % (95 % KI: 90,9 bis 92,9)
Spezifität	97,3 % (95 % KI: 97,1 bis 97,5)	97,3 % (95 % KI: 97,1 bis 97,5)
Positiv Prädiktiver Wert	99,1 % (95 % KI: 99,0 bis 99,2)	99,0 % (95 % KI: 98,8 bis 99,1)
Negativ Prädiktiver Wert	81,2 % (95 % KI: 79,8 bis 82,6)	81,2 % (95 % KI: 79,8 bis 82,6)

KI = Konfidenzintervall

D.2.3 Sensitivitätsanalysen – gesamt

Unter Berücksichtigung beider oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen sowohl zu (vermeintlich) falsch-positiven als auch zu (vermeintlich) falsch-negativen Fällen ergaben sich die in Tabelle D-5 dargestellten Werte für die Validität des Algorithmus.

Tabelle D-5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu (vermeintlichen) falsch-positiven und falsch-negativen Brustkrebssterbefällen, d.h. Sensitivität, Spezifität sowie Positiv und Negativ Prädiktiver Wert des weiterentwickelten Todesursachenalgorithmus nach Korrektur der in Anhang D.2.1 und Anhang D.2.2 beschriebenen amtlichen Todesursachen.

Kriterium	Werte mit Korrektur der amtlichen Todesursachen bestimmter falsch positiver und falsch negativer Werte	Werte ohne Korrektur (s. Tabelle D-2)
Sensitivität	93,4 % (92,4 bis 94,3)	92,0 % (0,9 bis 92,9)
Spezifität	98,4 % (98,2 bis 98,5)	97,3 % (97,1 bis 97,5)
Positiv Prädiktiver Wert	99,1 % (99,0 bis 99,2)	99,0 % (98,8 bis 99,1)
Negativ Prädiktiver Wert	88,6 % (87,4 bis 89,7)	81,2 % (79,8 bis 82,6)

KI = Konfidenzintervall

ANHANG E: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus

Während der Hauptstudien wurde ein Algorithmus zur Identifizierung inzidenter Brustkrebsfälle entwickelt, für den in der Hauptstudie II Zusatzkriterien entwickelt wurden um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um inzidente Brustkrebsfälle handelt. Dieser Anhang beschreibt die Kriterien des ursprünglichen, in den Hauptstudien entwickelten Inzidenzalgorithmus (s. Kapitel 2.1.3.3 und Kapitel 5.1.2.3.2) zur Identifizierung von inzidenten Brustkrebsfällen (s. Tabelle E-1 und Tabelle E-2).

Tabelle E-1: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus zur Identifizierung von inzidenten Brustkrebsfällen (Inzidenzalgorithmus; s. Kapitel 5.1.2.3.2). Bei Frauen mit mindestens einer stationären Brustkrebsdiagnose musste mindestens eines der folgenden Kriterien (I, II oder III) erfüllt gewesen sein.

Kriterium	Beschreibung
I.	Mind. eine stationäre Brustkrebsdiagnose als Hauptentlassungsdiagnose*
II.	Krebstherapie (mind. eine Codierung von Brust-OP, Strahlentherapie, oder systemischer Therapie ausgenommen Hormontherapie) im Quartal des Diagnosedatums (d.h. im ersten Quartal mit einer ambulanten oder stationären Brustkrebsdiagnose) oder dem Quartal danach
III.	Tod im Quartal des Diagnosedatums oder dem Quartal danach

* Grundsätzlich wurden im stationären Bereich nur Entlassungsdiagnosen betrachtet, d.h. keine Aufnahmediagnosen. Dabei gibt es unterschiedliche Typen von Entlassungsdiagnosen (z.B. Hauptentlassungsdiagnose, Nebendiagnose). Die Einschränkung auf den Typ „Hauptentlassungsdiagnose“ erfolgte nur bei diesem Kriterium.

Tabelle E-2: Ursprünglicher Inzidenzalgorithmus zur Identifizierung von inzidenten Brustkrebsfällen (Inzidenzalgorithmus; s. Kapitel 5.1.2.3.2). Bei Frauen ohne stationäre Brustkrebsdiagnose (d.h. mit ausschließlich ambulanten Brustkrebsdiagnose) mussten alle folgenden Kriterien (I, II und III) erfüllt sein.

Kriterium	Beschreibung
I.	Keine stationäre Hauptentlassungsdiagnose* für eine gutartige Brusterkrankung (Carcinoma in situ der Brustdrüse, gutartige Neubildung der Brustdrüse, Krankheiten der Mamma, Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Mamma)
II.	Keine ambulant gesicherte oder stationäre Diagnose einer anderen primären Neubildung (ausgenommen sonstige bösartige Neubildungen der Haut, sekundäre Neubildungen) im Quartal des Diagnosedatums oder dem Quartal danach
III.	Krebstherapie (mind. eine Codierung von Brust-OP, Strahlentherapie, oder systemischer Therapie mit Ausnahme Hormontherapie) im Quartal des Diagnosedatums oder dem Quartal danach

* Grundsätzlich wurden im stationären Bereich nur Entlassungsdiagnosen betrachtet, d.h. keine Aufnahmediagnosen. Dabei gibt es unterschiedliche Typen von Entlassungsdiagnosen (z.B. Hauptentlassungsdiagnose, Nebendiagnose). Die Einschränkung auf den Typ „Hauptentlassungsdiagnose“ erfolgte nur bei diesem Kriterium.

ANHANG F: Methodische Details zu den statistischen Analyse-verfahren

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte beschrieben, die eine Schätzung der adjustierten kumulativen Inzidenzfunktionen ermöglichen.

I. Baseline Propensity Scores: Es wurde ein logistisches Modell für die Wahrscheinlichkeit, der jeweils betrachteten MSP-Teilnahme Strategie zugewiesen zu werden, angepasst. Dieses Modell enthielt die Behandlungsstrategie (als Indikatorvariable) als abhängige Variable und die relevanten Kovariablen als erklärende Variablen. Propensity Scores ($\widehat{\mathrm{PS}} = \mathrm{P}[\mathrm{A} = 1|\mathrm{X}_1]$, wobei A die binäre Indikatorvariable für die Strategie und X_1 der Vektor der Baseline Kovariablen ist) wurden dann aus dem angepassten Modell extrahiert.

Das Modell zur Schätzung der Baseline Propensity Scores wurde wie folgt parametrisiert *(Regressionskoeffizienten sind zur besseren Lesbarkeit nicht dargestellt)*:

$\mathrm{logit}^{-1}\left(\widehat{\mathrm{PS}}\right) =$ Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung + Hautkrebsfrüherkennung + Allgemeiner Gesundheits-Checkup + Früherkennungskoloskopie + Untersuchung auf Blut im Stuhl + Grippeschutzimpfung + Alter zu Baseline + Menopausale Hormontherapie + Bildungsstand (kategoriell) + Anämie + Code für Glaukomdiagnose + Medikamentöse Therapie für Schilddrüsenunterfunktion + Alkoholabhängigkeit + Übergewicht/Adipositas + Code für Brustkrebs in der Familienanamnese + Anzahl Arzneimittel + Anzahl Tage mit teil- oder vollstationärem Krankenhausaufenthalt + Akuter ischämischer Schlaganfall + Akuter hämorrhagischer Schlaganfall + Akuter Myokardinfarkt + Therapie mit Antikoagulantien + Bluthochdrucktherapie + Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern + (Bronchiales) Asthma + Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) + Herzinsuffizienz + Medikamentös therapierter Diabetes + Diabetes mit Hinweis auf Endorganschaden + Drogenmissbrauch + Koronare Herzkrankheit + Hemiplegie + Fraktur + Therapie mit Cholesterinsenkern + Lebererkrankungen + Schwere Lebererkrankungen + Medikamentös therapierte Depression + Psychische Erkrankung + Terminale Nierenerkrankung + Tabakabhängigkeit + Medikamentöse Therapie für Osteoporose + Therapie mit Antipsychotika + Therapie mit Immunsuppressiva + Therapie mit Opioiden + Falsch-positiver Befund bei bildgebender Brustuntersuchung + (Code für Brustkrebs in der Familienanamnese * Anzahl Arzneimittel) + (Emulierter Trial (kategoriell) + (Emulierter Trial (kategoriell) * Alter (z-Score))

Da die statistischen Modelle sehr komplex waren, wurden einzelne Variablen, die bereits ohne Gewichtung balanciert waren oder nur äußerst selten vorkamen, nicht berück-

sichtigt, um die Modellkomplexität zu reduzieren. Dies waren insbesondere HIV-Therapie und Hepatitis B oder Hepatitis C.

Die Komponente der inversen Gewichte, die für Baseline Confounding adjustiert, wurde dann für den exponierten Arm als

$$\text{IPTW} = \frac{\widehat{\text{P}}[\text{A} = 1]}{\widehat{\text{PS}}} \tag{F-1}$$

IPTW = Adjustierungsgewicht für Baseline Confounding
$\widehat{\text{P}}[\text{A} = 1]$ = Geschätzte Wahrscheinlichkeit einer MSP-Teilnahme zu Baseline
$\widehat{\text{PS}}$ = Geschätzter Propensity Score

und für den Kontrollarm als

$$\text{IPTW} = \frac{1 - \widehat{\text{P}}[\text{A} = 1]}{1 - \widehat{\text{PS}}} \tag{F-2}$$

IPTW = Adjustierungsgewicht für Baseline Confounding
$\widehat{\text{P}}[\text{A} = 1]$ = Geschätzte Wahrscheinlichkeit einer MSP-Teilnahme zu Baseline $\widehat{\text{PS}}$ = Geschätzter Propensity Score

geschätzt.

II. Für die Strategien „keine MSP-Teilnahme“ und „mind. zweimalige MSP-Teilnahme“ wurde je ein Modell für die Wahrscheinlichkeit einer künstlichen Zensierung angepasst. In der Strategie „mind. einmalige MSP-Teilnahme“ ergab sich nicht die Notwendigkeit einer künstlichen Zensierung, da Frauen mit der Teilnahme am MSP im Baselinequartal bereits das notwendige Kriterium erfüllten, um bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit mit dieser Strategie im Einklang zu sein. Dementsprechend wurden die Zensierungsgewichte auf eins gesetzt. Beim Fitten der Zensierungsmodelle wurden nur Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen eine künstliche Zensierung möglich war. Für die Strategie „keine MSP-Teilnahme“ waren dies alle Zeitpunkte nach dem Baselinequartal (Frauen wurden zensiert, wenn sie am MSP teilnahmen) und für die Strategie der „mind. zweimaligen MSP-Teilnahme“ war dies das 17. Quartal nach dem Baselinequartal (Frauen wurden zensiert, wenn sie nicht an mindestens zwei MSP-Runden teilgenommen hatten). Es wurden gepoolte logistische Modelle verwendet, um die Wahrscheinlichkeit, zu Zeitpunkt t keine künstliche Zensierung zu erleben, zu modellieren als

$$\mathrm{P}[\mathrm{Cens}_t = 0|\mathrm{X}_t] = \mathrm{logit}^{-1}[\beta_0 + \beta_1 t + \mathrm{X}_t], \quad \text{(F-3)}$$

Cens_t = Künstliche Zensierung zu Zeitpunkt t
X_t = Vektor der zeitveränderlichen Kovariablen zum Zeitpunkt t

wobei X_t der Vektor zeitveränderlicher Kovariablen zum Zeitpunkt t ist. Für den Zähler der Zensierungsgewichte wurde ebenfalls ein gepooltes logistisches Modell angepasst als

$$\mathrm{P}[\mathrm{Cens}_t = 0] = \mathrm{logit}^{-1}[\beta_0 + \beta_1 t]. \quad \text{(F-4)}$$

$\mathrm{P}[\mathrm{Cens}_t = 0]$ = Wahrscheinlichkeit für künstliches Zensieren an Zeitpunkt k

Die Komponente der inversen Gewichte, die für Selektionsbias (Confounding) durch künstliches Zensieren adjustiert, wurde wie folgt berechnet:

$$\mathrm{IPCW}_t = \frac{\prod_{k=2}^{t} \widehat{\mathrm{P}}[\mathrm{Cens}_k = 0]}{\prod_{k=2}^{t} \widehat{\mathrm{P}}[\mathrm{Cens}_k = 0|\mathrm{X}_k]} \quad \text{(F-5)}$$

IPCW_t = Zeitabhängiges Zensierungsgewicht
$\widehat{\mathrm{P}}[\mathrm{Cens}_k = 0]$ = Geschätzte Wahrscheinlichkeit für künstliches Zensieren an Zeitpunkt k
$\widehat{\mathrm{P}}[\mathrm{Cens}_k = 0|\mathrm{X}_k]$ = Geschätzte Wahrscheinlichkeit für künstliches Zensieren an Zeitpunkt k, bedingt auf Kovariablen zu Zeitpunkt k

Die Modelle für die Zensierungswahrscheinlichkeiten enthielten, wann immer verfügbar bzw. sinnvoll, die zeitabhängige Version der Baseline Kovariablen. Die folgenden Variablen waren unabhängig von der Zeit und gingen mit ihren Baselinewerten in die Berechnungen ein: Alter zu Baseline, Bildungsstand, Trialnummer, Inanspruchnahme anderer präventiver Leistungen vor Baseline (Gynäkologische Vorsorgeuntersuchung + Hautkrebsfrühkennung + Allgemeiner Gesundheits-Checkup + Früherkennungskoloskopie + Untersuchung auf Blut im Stuhl + Grippeschutzimpfung). Die Variable bzgl. falsch-positiver Befunde bei bildgebender Brustuntersuchung war nicht enthalten, da sie nur zu Baseline definiert war. Die folgenden Variablen waren zusätzlich zum Baseline Modell enthalten: diskrete (Nachbeobachtungs-) Zeit, Interaktion der Zeit mit dem Alter, Codes für Palliativversorgung, Pflegebedürftigkeit, Interaktion von Palliativversorgung und Alter, Interaktion von Palliativversorgung und Anzahl Arzneimittel, Interaktion des Kalenderjahres und Palliativversorgung, Interaktion des Kalenderjahres und der menopausalen Hormontherapie, Interaktion des Kalenderjahres und Anzahl Arznei-

mittel, Interaktion des Alters und Anzahl Arzneimittel, Interaktion des Alters und der menopausalen Hormontherapie.

III. In Analysen, in denen der direkte Effekt geschätzt wurde und dementsprechend nach konkurrierenden Ereignissen zensiert wurde, wurden zeitabhängige Zensierungsgewichte für die Wahrscheinlichkeit, zu Zeitpunkt t kein konkurrierendes Ereignis zu erleben, geschätzt. Das Vorgehen entsprach dem oben beschriebenen Vorgehen für das künstliche Zensieren.

IV. Die zeitabhängigen Adjustierungsgewichte wurden als Produkt der einzelnen Komponenten berechnet. Somit wurden die zeitabhängigen, stabilisierten Adjustierungsgewichte berechnet als

$$\mathrm{sw_t} = \mathrm{IPTW} * \mathrm{IPCW_t} \tag{F-6}$$

$\mathrm{sw_t}$ = Zeitabhängiges, stabilisiertes Adjustierungsgewicht zum Zeitpunkt t
IPTW = Adjustierungsgewicht für Baseline Confounding
$\mathrm{IPCW_t}$ = Zeitabhängiges Zensierungsgewicht

Diese Gewichte wurden am 99. Perzentil ihrer Verteilung trunkiert, so dass Gewichte über diesem Wert auf das 99. Perzentil gesetzt wurden (siehe z.B. Murray et al. (2021) für eine Erklärung dieses Vorgehens).

V. Die gewichteten Daten wurden dann (im Langformat mit einem Eintrag pro Frau pro Zeitpunkt) für die Modellierung des Endpunkts in einem gepoolten logistischen Modell verwendet. Hierbei wurden mehrere Transformationen der Zeitvariable im Modell berücksichtigt, so dass eine flexible Funktion der Zeit modelliert werden konnte:

$$\begin{aligned} \mathrm{P}[\mathrm{Y_t} = 0 | \mathrm{Y_{t-1}} = 0, \mathrm{A}] \\ = \mathrm{logit}^{-1}\big[\beta_0 + \beta_1 \mathrm{t} + \beta_2 \mathrm{t}^2 + \beta_3 \sqrt{\mathrm{t}} + \beta_4 \mathrm{e}^{\mathrm{t}} + \beta_5 \mathrm{tA} + \beta_6 \mathrm{t}^2 \mathrm{A} + \beta_7 \sqrt{\mathrm{t}} \mathrm{A} \\ + \beta_8 \mathrm{e}^{\mathrm{t}} \mathrm{A}\big] \end{aligned} \tag{F-7}$$

$\mathrm{P}[\mathrm{Y_t} = 0 | \mathrm{Y_{t-1}} = 0, \mathrm{A}]$ = Bedingte Wahrscheinlichkeit zu Zeitpunkt t nicht an Brustkrebs zu versterben, gegeben Zeit t und Strategie A

Im obigen Modell wurden die Transformationen der Zeitvariablen so ausgewählt, dass die Ergebnisse des unadjustierten parametrischen Modells bei einem visuellen Abgleich mit dem nichtparametrischen Schätzer übereinstimmten.

VI. Das obige Modell wurde verwendet, um die geschätzten, kontrafaktischen Wahrscheinlichkeiten (also die hypothetische Wahrscheinlichkeit wenn die Person einer bestimmten MSP-Teilnahme Strategie folgen würde, möglicherweise im Gegensatz zur tatsächlich beobachteten MSP-Teilnahme Strategie) $\widehat{\mathrm{P}}\left[\mathrm{Y}_{\mathrm{t}}^{\mathrm{A=a}} = 0 | \mathrm{Y}_{\mathrm{t-1}}^{\mathrm{A=a}} = 0, \mathrm{A}\right]$ zu schätzen. Anhand dieser Wahrscheinlichkeiten wurde schließlich die kontrafaktische, kumulative Inzidenzfunktion für die Exposition $A = a$ geschätzt als:

$$\mathrm{CIF}_{\mathrm{t}}^{\mathrm{A=a}} = 1 - \prod_{\mathrm{k=1}}^{\mathrm{t}} \widehat{\mathrm{P}}\left[\mathrm{Y}_{\mathrm{t}}^{\mathrm{A=a}} = 0 | \mathrm{Y}_{\mathrm{t-1}}^{\mathrm{A=a}} = 0, \mathrm{A}\right] \tag{F-8}$$

$\mathrm{CIF}_{\mathrm{t}}^{\mathrm{A=a}}$ = geschätzte, kontrafaktische, kumulative Inzidenzfunktion für Exposition $\mathrm{A} = \mathrm{a}$
$\widehat{\mathrm{P}}[\mathrm{Y}_{\mathrm{t}}^{\mathrm{A=a}} = 0 | \mathrm{Y}_{\mathrm{t-1}}^{\mathrm{A=a}} = 0, \mathrm{A}]$ = geschätzte, kontrafaktische Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t nicht an Brustkrebs verstorben zu sein, bedingt darauf zum Zeitpunkt t noch am Leben zu sein und bedingt auf die MSP-Teilnahme A

Die Auswahl der Kovariablen ist im Studienprotokoll (Braitmaier et al., 2022) und in den obigen Abschnitten besprochen. Die Balance der Kovariablen zu Baseline und in der Nachbeobachtungszeit vor und nach Anwendung der inversen Gewichte wurde anhand der absoluten SMD (Austin, 2009) überprüft, wobei ein Wert von unter 0,1 für eine gute und ein Wert von 0,0 für eine perfekte Balance zwischen den Gruppen spricht.
Für stetige Merkmale berechnet sich die SMD als

$$\mathrm{SMD} = \frac{\left(\bar{\mathrm{x}}_{\mathrm{Exponiert}} - \bar{\mathrm{x}}_{\mathrm{Kontrollarm}}\right)}{\sqrt{\frac{\mathrm{s}^2_{\mathrm{Exponiert}} + \mathrm{s}^2_{\mathrm{Kontrollarm}}}{2}}}, \tag{F-9}$$

SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
$\bar{\mathrm{x}}$ = Gruppenmittelwert der gemessenen Kovariable x
x = Kovariable
s^2 = empirische Varianz

wobei $\bar{x}$ den Gruppenmittelwert der Realisierungen der Zufallsvariable X und s^2 die empirische Varianz beschreibt. Für binäre Merkmale berechnet sich die SMD als

$$\mathrm{SMD} = \frac{\left(\hat{p}_{\text{Exponiert}} - \hat{p}_{\text{Kontrollarm}}\right)}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{Exponiert}}(1-\hat{p}_{\text{Exponiert}}) + \hat{p}_{\text{Kontrollarm}}(1-\hat{p}_{\text{Kontrollarm}})}{2}}}, \quad \text{(F-10)}$$

SMD = Standardisierte Mittlere Differenz
$\hat{p}$ = Anteil der Frauen in der jeweiligen Gruppe bei denen das jeweilige binäre Merkmal auftrat

wobei $\hat{p}$ den Anteil an Frauen in der jeweiligen Gruppe beschreibt, bei denen das jeweilige binäre Merkmal auftrat.

Da dasselbe Individuum in mehreren emulierten Trials eingeschlossen werden konnte, mussten robuste Verfahren zum Schätzen von Konfidenzintervallen verwendet werden. Wie auch im bevölkerungsbasierten Ansatz kam daher das sogenannte Bootstrapping zum Einsatz. Hierbei wurde aus dem Analysedatensatz eine Zufallsstichprobe gleicher Größe mit Zurücklegen gezogen, so dass eine Frau mehrmals in die Stichprobe aufgenommen werden konnte (Efron, 1992). Die Zufallsstichprobe wurde auf Basis der Individuen gezogen, d.h. eine Frau die beispielsweise in drei sequentiellen emulierten Trials eingeschlossen wurde und zweimal für die Zufallsstichprobe ausgewählt wurde, war in der Bootstrap Stichprobe sechsmal vertreten (drei emulierte Trials, zweimal ausgewählt). Das oben beschriebene Analyseverfahren wurde dann auf Basis der Zufallsstichprobe wiederholt, wodurch eine Bootstrapschätzung abgeleitet werden konnte. Dieses Verfahren wurde sehr häufig wiederholt, um eine Verteilung von Bootstrapschätzungen abzuleiten. Aufgrund der großen Datenmenge und daraus resultierenden langen Programmlaufzeiten konnten im kassenbasierten Ansatz nur 100 Bootstrap-Wiederholungen pro Konfidenzintervall durchgeführt werden. Das 95 % Konfidenzintervall wurde dann anhand der 2,5 % und 97,5 % Quantile dieser Verteilung bestimmt. Die Anwendung von Bootstrapmethoden im Zusammenhang mit sequentiellen, emulierten Target Trials ist ein etabliertes Verfahren und wurde bereits in mehreren Studien angewendet (z.B. García-Albéniz et al., 2017; Murray et al., 2021).

REFERENZEN

Austin, P.C. (2009). Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in Medicine, 28*(25), 3083-3107. hppts://doi.org/10.1002/sim.3697

Braitmaier, M., Kollhorst, B., Heinig, M., Langner, I., Czwikla, J., Heinze, F., Buschmann, L., Minnerup, H., García-Albéniz, X., Hense, H.-W., Karch, A., Zeeb, H., Haug, U., & Didelez, V. (2022). Effectiveness of mammography screening on breast cancer mortality–A study protocol for emulation of target trials using German health claims data. *Clinical Epidemiology, 14,* 1293-1303. https://doi.org/10.2147/CLEP.S376107

Efron, B. (1992). Bootstrap methods: Another look at the jackknife. In S. Kotz & N.L. Johnson (Hrsg.), *Breakthroughs in statistics: Methodology and distribution* (S. 569-593). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_41

García-Albéniz, X., Hsu, J., Bretthauer, M., & Hernán, M.A. (2017)- Effectiveness of Screening colonscopy to prevent colorectal cancer among Medicare beneficiaries aged 70 to 79 years: A prospective observational study. *Annals of Internal Medicine, 166*(1), 18-26. https://doi.org/10.7326/M16-0758

Murray, E.J., Caniglia, E.C., & Petito, L.C. (2021). Causal survival analysis: A guide to estimating intention-to-treat and per-protocol effects from randomized clinical trials with non-adherence. *Research Methods in Medicine & Health Sciences, 2*(1), 39-49. https://doi.org/10.1177/2632084320961043

ANHANG G: Methodische Details zur Bias-Formel

Um den Einfluss unvollständig gemessenen Confounder (positive Brustkrebs-Familienanamnese bzw. Rauchen) zu untersuchen, wurde die Bias Formel von Schneeweiss (2006) verwendet (s. Kapitel 5.1.4.3). Die Formel für das vollständig adjustierte relative Risiko ist hierbei

$$RR = \frac{ARR}{\left[\frac{P_{U1}(RR_{UD} - 1) + 1}{P_{U0}(RR_{UD} - 1) + 1}\right]}. \quad \text{(G-1)}$$

ARR =Apparent Relative Risk (entspricht dem Relativen Risiko aus der Hauptanalyse)
P_{U0} = Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
P_{U1} = Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter MSP-Teilnehmerinnen
RR = Anhand von externen Informationen vollständig adjustiertes, Relatives Risiko
RR_{UD} = Assoziation zwischen unvollständig gemessenem Confounder und Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“

Da der Confounder in den beobachteten Daten nur unvollständig abgebildet ist, können Informationen zu P_{U0} und P_{U1} nicht aus den Analysedaten abgeleitet werden. Im Fall der potenziellen Confounder „positive Brustkrebs-Familienanamnese“ und „Rauchen“ waren auch keine verlässlichen Literaturwerte diesbezüglich verfügbar. Daher wurden diese Parameter wie folgt berechnet:

$$P_{U1} = \frac{P_{11}}{P_E}, \quad \text{(G-2)}$$

P_{U1} = Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter MSP-Teilnehmerinnen
P_{11} = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) mit dem unvollständig gemessenen Confounder
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation

wobei P_{11} die Zellhäufigkeit (erste Zeile und Spalte) einer Zwei-kreuzt-zwei Tafel mit den Randhäufigkeiten P_E, $1 - P_E$ (y-Achse) und P_U, $1 - P_U$ (x-Achse) beschreibt. Diese Zellhäufigkeit berechnet sich als

$$P_{11} = \frac{1 + (P_E + P_U)(OR_{UE} - 1) - S}{2(OR_{UE} - 1)}, \quad \text{(G-3)}$$

OR_{UE} = Assoziation zwischen unvollständig gemessenem Confounder und Exposition
P_{11} = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) mit dem unvollständig gemessenen Confounder
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation
P_U = Anteil der Studienpopulation mit dem unvollständig gemessenen Confounder
S = Hilfsterm zur Berechnung der Zellen einer 2x2 Tafel anhand der Randhäufigkeiten

wobei

$$S = \sqrt{(1 + (P_E + P_U)(OR_{UE} - 1))^2 + (4OR_{UE}(1 - OR_{UE})P_E P_U)} \quad \text{(G-4)}$$

OR_{UE} = Assoziation zwischen unvollständig gemessenem Confounder und Exposition
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation
P_U = Anteil der Studienpopulation mit dem unvollständig gemessenen Confounder
S = Hilfstern zur Berechnung der Zellen einer 2×2 Tafel anhand der Randhäufigkeiten

Die Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter Nicht-Exponierten (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) wurde entsprechend berechnet als

$$P_{U0} = \frac{P_{01}}{1 - P_E}, \quad \text{(G-5)}$$

P_{01} = Anteil der Nicht-Exponierten (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) mit dem unvollständig gemessenen Confounder
P_E = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) an der gesamten Studienpopulation
P_{U0} = Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter MSP-Nicht-Teilnehmerinnen

wobei

$$\mathrm{P_{01}} = \mathrm{P_U} - \mathrm{P_{11}}. \quad \text{(G-6)}$$

P_{01} = Anteil der Nicht-Exponierten (MSP-Nicht-Teilnehmerinnen) mit dem unvollständig gemessenen Confounder
P_{11} = Anteil der Exponierten (MSP-Teilnehmerinnen) mit dem unvollständig gemessenen Confounder
P_{U0} = Prävalenz des unvollständig gemessenen Confounders unter MSP-Nicht-Teilnehmerinnen

ANHANG H: Details zu einzelnen Ausschlusskriterien in der Selektion der Studienkohorten

In den folgenden Tabelle H-1 bis Tabelle H-4 werden die Details zu einzelnen Ausschlusskriterien für die Selektion der Studienkohorten der jeweiligen Datenbestände (d.h. ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS bzw. ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM) dargestellt.

Tabelle H-1: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS).

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Frauen (n)*
Indikatoren für Symptome in der Brust	**10.068.324 (Individuen=548.669)**
ICD-10-Code für Knoten in der Brust	1.672.362 (Individuen=97.481)
ICD-10-Code für gutartige Mammadysplasie	9.152.681 (Individuen=496.505)
Bildgebende Brustuntersuchung drei Jahre vor Baseline	**23.098.586 (Individuen=1.483.552)**
Screening-Mammographie	20.668.076 (Individuen=1.332.735)
Diagnostische Mammographie	2.846.692 (Individuen=331.129)
Andere Bildgebung bzw. Diagnostik der Brust	2.301.377 (Individuen=268.363)
Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität	**1.815.234 (Individuen=218.055)**
Palliativversorgung	84.274 (Individuen=10.504)
Pflegebedürftigkeit	1.468.799 (Individuen=153.047)
Kachexie	88.889 (Individuen=8.998)
Mind. 10 gleichzeitig eingenommene Arzneimittel	119.369 (Individuen=19.799)
Teil- oder vollstationärer Krankenhausaufenthalt von 21 Tagen oder länger	321.354 (Individuen=80.814)
Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit	**51.570 (Individuen=8.183)**
Demenz	42.053 (Individuen=5.507)
Krankenhausaufenthalt aufgrund einer psychotischen Erkrankung	9.650 (Individuen=2.727)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Einzelne Ausschlusskriterien summieren sich unter Umständen nicht auf das jeweils übergeordnete Ausschlusskriterium (in Grau) auf, da auf eine Frau mehrere der einzelne Ausschlusskriterien zutreffen können.

Tabelle H-2: Selektion der Studienkohorte der 50 bis 64-jährigen Frauen (ZEBra-Krankenkassen-Datenbestand am BIPS).

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Frauen (n)*
Indikatoren für Symptome in der Brust	**8.2279.55 (Individuen=469.271)**
ICD-10-Code für Knoten in der Brust	1.397.964 (Individuen=84.947)
ICD-10-Code für gutartige Mammadysplasie	7.479.677 (Individuen=424.663)
Bildgebende Brustuntersuchung drei Jahre vor Baseline	**18.280.562 (Individuen=1.232.739)**
Screening-Mammographie	16.252.325 (Individuen=1.101.769)
Diagnostische Mammographie	2.334.847 (Individuen=275.529)
Andere Bildgebung bzw. Diagnostik der Brust	1.932.947 (Individuen=229.343)
Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität	**1.382.098 (Individuen=171.889)**
Palliativversorgung	73.135 (Individuen=9.161)
Pflegebedürftigkeit	1.102.475 (Individuen=118.661)
Kachexie	67.532 (Individuen=6.884)
Mind. 10 gleichzeitig eingenommene Arzneimittel	77.245 (Individuen=13.062)
Teil- oder vollstationärer Krankenhausaufenthalt von 21 Tagen oder länger	245.674 (Individuen=61.886)
Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit	**33.553 (Individuen=5.492)**
Demenz	25.237 (Individuen=3.150)
Krankenhausaufenthalt aufgrund einer psychotischen Erkrankung	8.400 (Individuen=2.376)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Einzelne Ausschlusskriterien summieren sich unter Umständen nicht auf das jeweils übergeordnete Ausschlusskriterium (in Grau) auf, da auf eine Frau mehrere der einzelne Ausschlusskriterien zutreffen können.

Tabelle H-3: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen (ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM).

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Frauen (n)*
Indikatoren für Symptome in der Brust	**6.520.847 (Individuen=355.288)**
ICD-10-Code für Knoten in der Brust	1.049.610 (Individuen=61.833)
ICD-10-Code für gutartige Mammadysplasie	5.939.577 (Individuen=321.966)
Bildgebende Brustuntersuchung drei Jahre vor Baseline	**16.407.834 (Individuen=989.979)**
Screening-Mammographie	14.876.495 (Individuen=901.901)
Diagnostische Mammographie	1.858.694 (Individuen=211.048)
Andere Bildgebung bzw. Diagnostik der Brust	1.493.013 (Individuen=168.576)
Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität	**1.271.235 (Individuen=146.796)**
Palliativversorgung	37.310 (Individuen=4.892)
Pflegebedürftigkeit	1.057.082 (Individuen=106.781)
Kachexie	66.093 (Individuen=6.499)
Mind. 10 gleichzeitig eingenommene Arzneimittel	88.970 (Individuen=14.516)
Teil- oder vollstationärer Krankenhausaufenthalt von 21 Tagen oder länger	223.636 (Individuen=54.809)
Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit	**55.654 (Individuen=7.935)**
Demenz	45.426 (Individuen=5.662)
Krankenhausaufenthalt aufgrund einer psychotischen Erkrankung	10.504 (Individuen=2.350)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Einzelne Ausschlusskriterien summieren sich unter Umständen nicht auf das jeweils übergeordnete Ausschlusskriterium (in Grau) auf, da auf eine Frau mehrere der einzelne Ausschlusskriterien zutreffen können.

Tabelle H-4: Selektion der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen (ZEBra-BARMER-Datenbestand des SOCIUM).

Ausschlusskriterium	Ausgeschlossene Frauen (n)*
Indikatoren für Symptome in der Brust	**5.229.536 (Individuen=299.326)**
ICD-10-Code für Knoten in der Brust	860.408 (Individuen=53.047)
ICD-10-Code für gutartige Mammadysplasie	4.764.776 (Individuen=271.358)
Bildgebende Brustuntersuchung drei Jahre vor Baseline	**12.726.084 (Individuen=810.899)**
Screening-Mammographie	11.468.361 (Individuen=735.457)
Diagnostische Mammographie	1.505.171 (Individuen=174.904)
Andere Bildgebung bzw. Diagnostik der Brust	1.226.303 (Individuen=142.009)
Gebrechlichkeit bzw. hohe Morbidität	**942.493 (Individuen=113.935)**
Palliativversorgung	31.095 (Individuen=4.136)
Pflegebedürftigkeit	773.887 (Individuen=81.398)
Kachexie	49.470 (Individuen=4.890)
Mind. 10 gleichzeitig eingenommene Arzneimittel	56.225 (Individuen=9.385)
Teil- oder vollstationärer Krankenhausaufenthalt von 21 Tagen oder länger	166.942 (Individuen=41.266)
Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit	**38.245 (Individuen=5.606)**
Demenz	29.359 (Individuen=3.601)
Krankenhausaufenthalt aufgrund einer psychotischen Erkrankung	9.110 (Individuen=2.065)

ICD-10 = 10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

* Einzelne Ausschlusskriterien summieren sich unter Umständen nicht auf das jeweils übergeordnete Ausschlusskriterium (in Grau) auf, da auf eine Frau mehrere der einzelne Ausschlusskriterien zutreffen können.

ANHANG I: Ergänzende Darstellungen zu deskriptiven Auswertungen

In den folgenden Abbildungen (s. Abbildung I-1 und Abbildung I-2) ist die Balance der Baseline-Kovariablen vor und nach Gewichtung anhand der SMD für die Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen bzw. der 50- bis 64-jährigen Frauen dargestellt. Hierbei ist auf der linken Seite die gesamte eingeschlossene Population und auf der rechten Seite die eingeschränkte Population mit mindestens einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung in den drei Jahren vor Baseline abgebildet. In der uneingeschränkten Population wurde u.a. eine Gewichtung für den durchschnittlichen Behandlungseffekt (ATE) vorgenommen (s. Abbildung I-1), während in der eingeschränkten Population u.a. eine Analyse durchgeführt wurde, in der eine Gewichtung für den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den Behandelten (ATT) vorgenommen wurde (s. Abbildung I-2). Die senkrechten gestrichelten Linien zeigen den Schwellenwert von +/- 0,1 an, wobei ein Wert außerhalb dieses Bereichs als unbalanciert gilt und in der Abbildung farblich hervorgehoben ist.

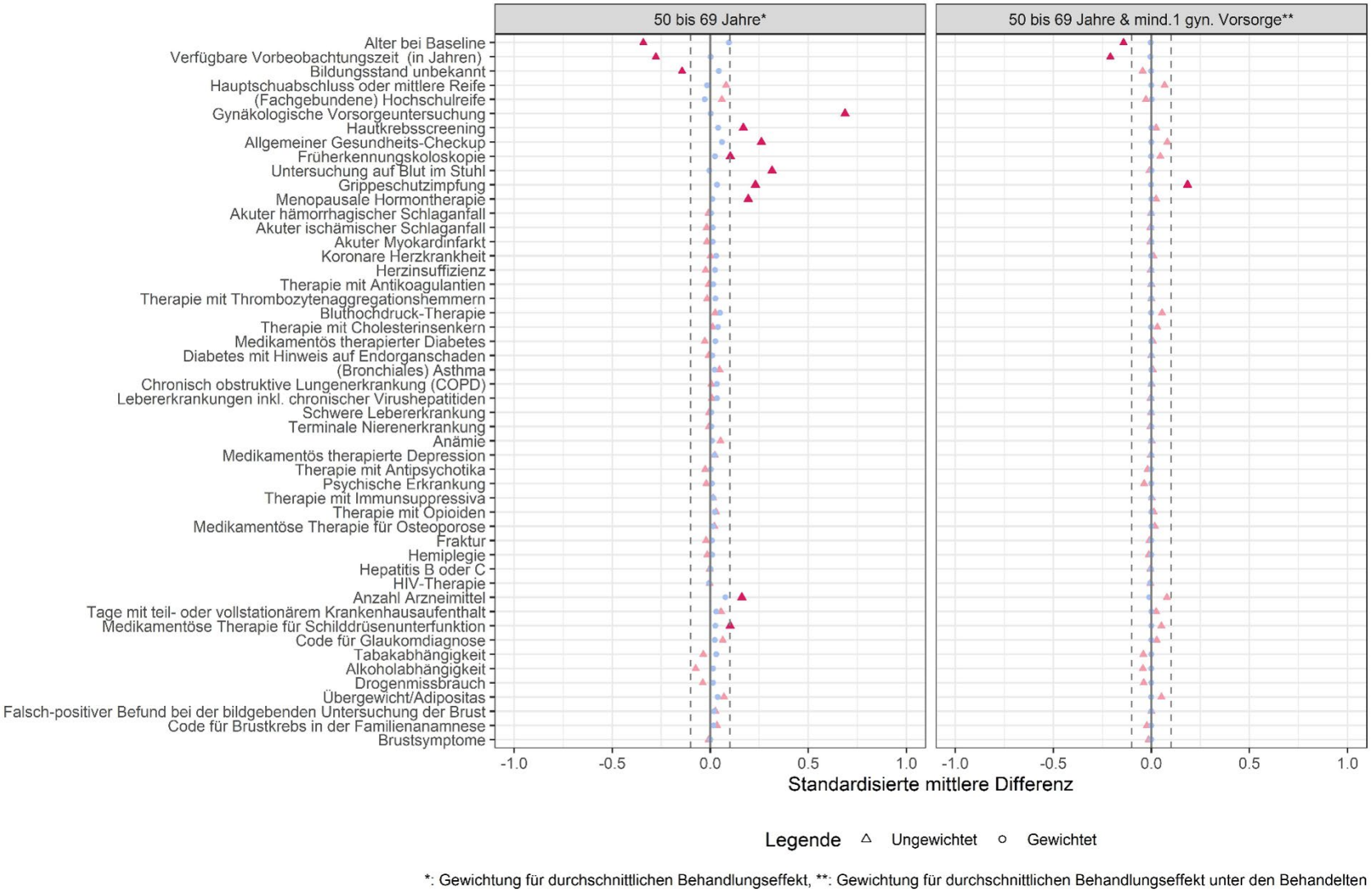
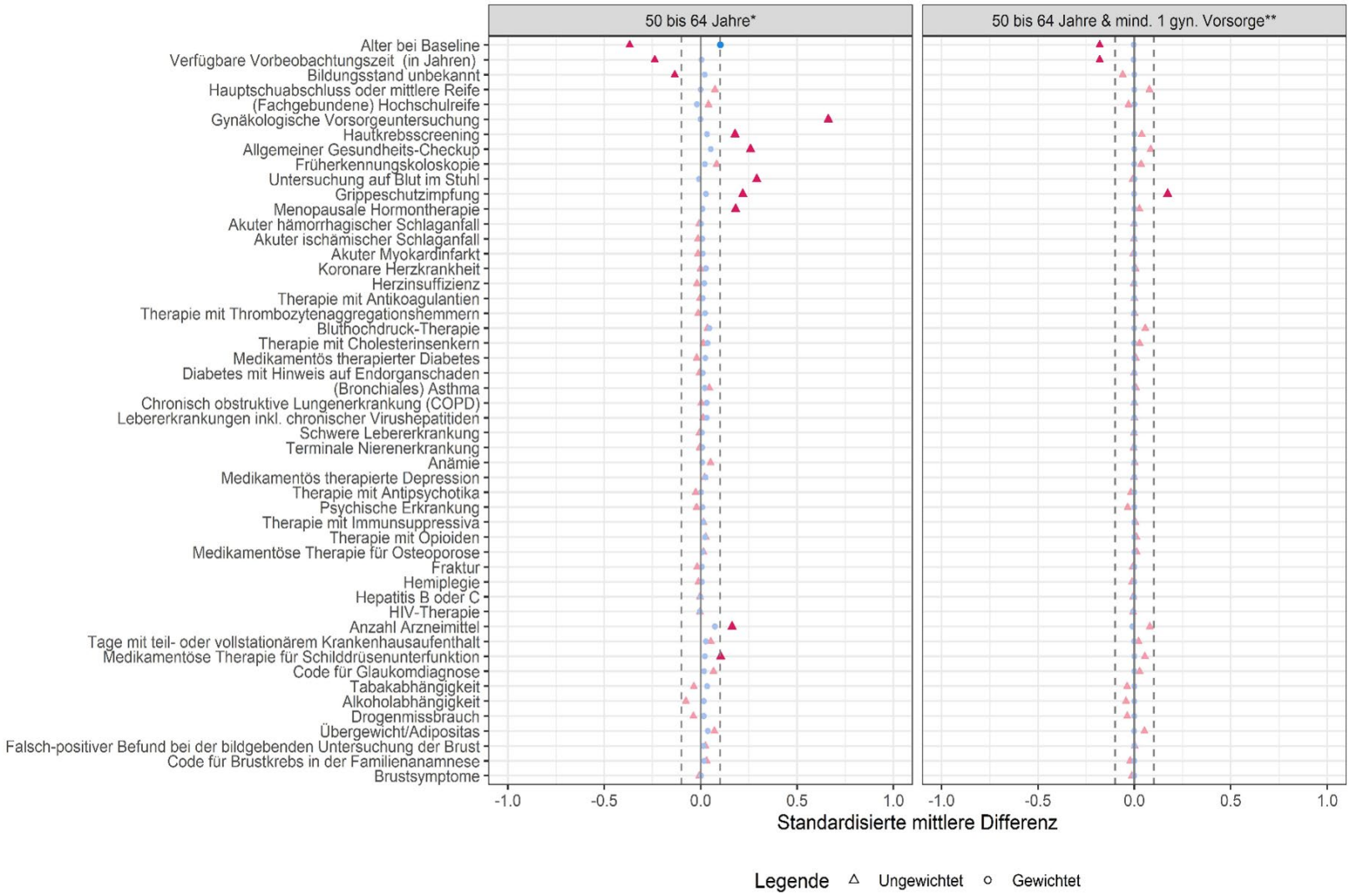


Abbildung I-1: Kovariablenbalance zu Baseline in der Studienkohorte der 50- bis 69-jährigen Frauen vor und nach Gewichtung.



*: Gewichtung für durchschnittlichen Behandlungseffekt, **: Gewichtung für durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den Behandelten

Abbildung I-2: Kovariablenbalance zu Baseline in der Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen vor und nach Gewichtung.

ANHANG J: Ergänzende Darstellungen zu deskriptiven Auswertungen bzgl. Unterrepräsentation der AOK-Versicherten

Die nachfolgende Tabelle J-1 beschriebt die Charakteristika der inzidenten Brustkrebsfälle stratifiziert nach Krankenkasse (d.h. vorhabenspezifische AOK-Krankenkassen vs. alle anderen vorhabenspezifischen Krankenkassen) und MSP-Teilnahme.

Tabelle J-1: Charakteristika inzidenter Brustkrebsfälle (62-63 Jahre bei Diagnose) stratifiziert nach Krankenkasse und MSP-Teilnahme.

	AOK-Versicherte*		Versicherte andere Krankenkassen†	
Charakteristika	**MSP-Teilnehmerinnen‡**	**MSP-Nicht-Teilnehmerinnen**	**MSP-Teilnehmerinnen**	**MSP-Nicht-Teilnehmerinnen**
Anzahl Brustkrebsfälle	401	288	3.479	1.877
Bildungstand				
Unbekannt	177 (44,1 %)	136 (47,2 %)	1.340 (38,5 %)	835 (44,5 %)
Hauptschulabschluss oder mittlere Reife	185 (46,1 %)	115 (39,9 %)	1.378 (39,6 %)	639 (34,0 %)
(Fachgebundene) Hochschulreife	39 (9,7 %)	37 (12,8 %)	761 (21,9 %)	403 (21,5 %)
Stadium				
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	325 (81,0 %)	215 (74,7 %)	2.849 (81,9 %)	1.401 (74,6 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	58 (14,5 %)	49 (17,0 %)	448 (12,9 %)	321 (17,1 %)
Fernmetastasen	18 (4,5 %)	24 (8,3 %)	182 (5,2 %)	155 (8,3 %)
Rezeptorstatus				
HR positiv, HER2 negativ	313 (78,1 %)	181 (62,8 %)	2.615 (75,2 %)	1.251 (66,6 %)
HR positiv, HER2 positiv	40 (10,0 %)	34 (11,8 %)	309 (8,9 %)	231 (12,3 %)
HR negativ, HER2 positiv	15 (3,7 %)	16 (5,6 %)	137 (3,9 %)	102 (5,4 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	33 (8,2 %)	57 (19,8 %)	418 (12,0 %)	293 (15,6 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus§	353 (88,0 %)	215 (74,7 %)	2.924 (84,0 %)	1.482 (78,9 %)
Krankheitsspezifische Variablen für Morbidität				
Schweres kardiovaskuläres Ereignis¶	5 (1,2 %)	6 (2,1 %)	48 (1,4 %)	23 (1,2 %)
Koronare Herzkrankheit	41 (10,2 %)	24 (8,3 %)	206 (5,9 %)	98 (5,2 %)
Herzinsuffizienz	20 (5,0 %)	11 (3,8 %)	81 (2,3 %)	34 (1,8 %)
Bluthochdrucktherapie	235 (58,6 %)	109 (37,8 %)	1.715 (49,3 %)	768 (40,9 %)
Therapie mit Cholesterinsenkern	61 (15,2 %)	28 (9,7 %)	453 (13,0 %)	206 (11,0 %)
Medikamentös therapierter Diabetes	48 (12,0 %)	30 (10,4 %)	206 (5,9 %)	111 (5,9 %)
(Bronchiales) Asthma	61 (15,2 %)	19 (6,6 %)	468 (13,5 %)	218 (11,6 %)

Charakteristika	AOK-Versicherte*		Versicherte andere Krankenkassen†	
	MSP-Teilnehmerinnen‡	MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	MSP-Teilnehmerinnen	MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	61 (15,2 %)	30 (10,4 %)	341 (9,8 %)	155 (8,3 %)
Medikamentös therapierte Depression	27 (6,7 %)	13 (4,5 %)	230 (6,6 %)	92 (4,9 %)
Verhaltensfaktoren/Lebensstilindikatoren				
Tabakabhängigkeit	79 (19,7 %)	36 (12,5 %)	472 (13,6 %)	258 (13,7 %)
Alkoholabhängigkeit	22 (5,5 %)	16 (5,6 %)	130 (3,7 %)	80 (4,3 %)
Übergewicht/Adipositas	185 (46,1 %)	91 (31,6 %)	1.102 (31,7 %)	483 (25,7 %)

AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse
HER2 = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
* AOK NordWest und AOK Bremen/Bremerhaven
† DAK (Deutsche Angestellten Krankenkasse), hkk (Handelskrankenkasse) und TK (Techniker Krankenkasse)
‡ Die MSP-Teilnahme wurde im Quartal der Diagnose und den zwei Jahren davor erfasst.
§ HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv
¶ Akuter hämorrhagischer Schlaganfall, akuter ischämischer Schlaganfall oder akuter Myokardinfarkt

ANHANG K: Datenbestände zur Ergänzung der vorhabenspezifischen Informationen im bevölkerungsbasierten Ansatz

Neben den vorhabensbezogenen Datenbeständen wurden weitere aggregierte Informationen benutzt, die im ersten Abschnitt des Anhangs (s. Anhang K.1) vorgestellt werden.

Ein Teil dieser aggregierten Datenbestände wurde zur Ableitung der Trendfaktoren im Rahmen des weiterentwickelten Korrekturfaktoransatzes verwendet. Im Zuge dessen musste zunächst ein Analysedatenbestand aus diesen verschiedenen aggregierten Informationen generiert werden, die dem zweiten Abschnitt des Anhangs (s. Anhang K.2) entnommen werden können.

K.1 Aggregierte Datenbestände

Im bevölkerungsbasierten Ansatz wurden neben den vorhabenspezifischen Datenbeständen auch aggregierte Informationen verschiedener Datenhalter verwendet, die entweder auf Anfrage bereitgestellt wurden oder auf den dazugehörigen interaktiven Websites nach Definition spezifischer Auswahlkriterien frei abrufbar waren. Die im Folgenden dargestellten Datenbestände, die für die Analysen und/oder für Plausibilitätsprüfungen genutzt wurden, werden im Sinne der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP; DGEpi et al., 2018) für eine Dauer von 10 Jahren nach Studienende aufbewahrt.

Die KoopG veröffentlicht jährliche Evaluations- sowie Qualitätsberichte, in denen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien (Perry et al., 2006) verschiedene Leistungsparameter für das deutsche MSP in dem jeweiligen Berichtsjahr dargestellt werden. Neben den darin veröffentlichten Informationen wurden auch ergänzende Datenbestände mit weiterführenden Informationen von der KoopG bereitgestellt (s. Tabelle K-1). Die Daten wurden für Plausibilitätsprüfungen und als Grundlage für Entscheidungen (u.a. Beginn des Studienzeitraums) verwendet, aber auch in die Simulation des virtuellen Einladungsdatums in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse (s. Kapitel 6.1.2.4.2) einbezogen.

Tabelle K-1: Bereitgestellte Datenbestände der KoopG.

Metrik	Land	Region	Kalenderjahr	5-Jahres-Altersgruppen	Stand
Anzahl der MSP-Einladungen	Deutschland	Bundesland Screening-Einheiten	2005 bis 2006 ab 2007 bis 2021 pro Kalenderjahr	Ab 2014	20.2.2024
Anzahl der Screening-Einheiten	Deutschland	Bundesland	2006 bis 2021	-	21.05.2024
Anzahl der geplanten Mammographie-Einheiten	Deutschland	Bundesland Screening-Einheiten	2005 bis 2009	-	21.05.2024
MSP-Teilnahmerate	Deutschland	Bundesland	2006 bis 2021	-	21.05.2024
MSP-Teilnahmerate (differenziert*)	Deutschland	Bundesland	2006 bis 2021	-	29.08.2024

MSP = Mammographie-Screening-Programm
NRW = Nordrhein-Westfalen
* Die Teilnahmerate pro Kalenderjahr wurde zusätzlich in die systematischen Einladungen der Zentralen Stellen und den Selbsteinladungen differenziert.

Von IT.NRW werden ebenfalls aggregierte Daten frei zugänglich bereitgestellt. Da sowohl für die ergänzenden ökologischen Analysen als auch insbesondere zur Ableitung der Trendfaktoren für NRW detailliertere Informationen notwendig waren, wurden die in Tabelle K-2 dargestellten Datenbestände auf Anfrage zur Verfügung gestellt:

Tabelle K-2: Bereitgestellte Datenbestände des IT.NRW.

Metrik	Region	Altersgruppe‡	Kalenderjahr*	Stand§
Mittlere weibliche Jahres-bevölkerung	NRW Regierungsbezirke†	NRW: – Unter 35 Jahre – 35 bis 99 Jahre *(jeweils 1-Jahres-Altersgruppen)* – 100 Jahre und älter Regierungsbezirke: – Unter 35 Jahre – 35 bis 89 Jahre *(jeweils 1-Jahres-Altersgruppen)* – 90 Jahre und älter	1990 bis 2010 (Volkszählung am 25.05.1987) 2011 bis 2022 (Zensus vom 09.05.2011)	03.04.2024/ 17.01.2025
Todesursachen-statistik Brustkrebs (Frauen)	NRW Regierungsbezirke†	NRW: – 35 bis 99 Jahre *(jeweils 1-Jahres-Altersgruppen)* – 100 Jahre und älter	1980 bis 2022	20.03.2024/ 08.10.2024

Metrik	Region	Altersgruppe‡	Kalenderjahr*	Stand§
		Regierungsbezirke: – 35 bis 59 Jahre *(jeweils 5-Jahres-Altersgruppen)* – 60 bis 89 Jahre *(jeweils 1-Jahres-Altersgruppen)* – 90 bis 99 Jahre *(jeweils 5-Jahres-Altersgruppen)* – 100 Jahre und älter		
Todesursachen statistik (Frauen)	NRW Regierungsbezirke†	NRW und Regierungsbezirke: – Unter 35 Jahre – Ab 35 Jahre *(jeweils 1-Jahres-Altersgruppen)* – 100 Jahre und älter	1990 bis 2022	20.03.2024/ 08.10.2024

NRW = Nordrhein-Westfalen

* Basis zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes.

† Regierungsbezirke: Düsseldorf, Köln, Münster, Detmold, Arnsberg.

‡ Hinweis: Aufgrund der datenschutzrechtlich erforderlichen Sicherstellung einer Mindestzahl an Frauen in den einzelnen Altersgruppen unterscheiden sich die 1- und 5-Jahres-Altersgruppen sowie die ersten bereitgestellten Altersjahre zwischen den Datenquellen.

§ Die Informationen für die Kalenderjahre ab 2000 wurden zum erstgenannten Datum bereitgestellt. Aufgrund einer nachträglichen Bitte wurden die Datenjahre bis 2000 zum zweiten angegebenen Datum bereitgestellt.

Für die Ableitung von Trendfaktoren anhand der europäischen Länder Schweden und Österreich konnten Datenbestände genutzt werden, die frei verfügbar waren. In Tabelle K-3 sind alle dazugehörigen Informationen zusammengefasst.

Tabelle K-3: Datenbestände zur Ableitung von Trendfaktoren anhand der europäischen Länder Schweden und Österreich.

Datenbestand	Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC)	STATISTIK AUSTRIA – Bundesanstalt Statistik Österreich	Statistics Sweden	UNECE Statistical Division Database
Statistik				
Metrik	Brustkrebsmortalitätsraten in Schweden und Österreich	Weibliche Bevölkerung zu Jahresbeginn in Österreich	Mittlere weibliche Bevölkerung in Schweden	Mittlere weibliche Bevölkerung in Schweden
Link	Cancer over time *(Stand: 03.08.2024)*	STATcube *(Stand: 11.08.2024)*	Statistikdatenbasen *(Stand: 11.08.2024)* *Statistikdatenbasen Ergänzung* *(Stand: 03.01.2025)*	Statistical Database *(Stand: 11.08.2024)*
Einstellungen				
Land	Österreich & Schweden	Österreich	Schweden	Schweden
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Altersgruppen	50 bis 54 55 bis 59 60 bis 64 65 bis 69 50 bis 69	40 bis 44 45 bis 49 50 bis 54 55 bis 59 60 bis 64 65 bis 69 70 bis 74 75 bis 79	40 bis 44 45 bis 49 50 bis 54 55 bis 59 60 bis 64 65 bis 69 70 bis 74 75 bis 79	40 bis 44 45 bis 49 50 bis 54 55 bis 59 60 bis 64 65 bis 69 70 bis 74 75 bis 79
Jahr	1990 bis 2022	1990 bis 2023	1998 bis 2023	2000 bis 2005
Weitere Einstellungen	Anzeige: Bevölkerung Altersstandardisierung: Welt Epidemiologische Maßzahl: Mortalität Krebsart: Brustkrebs	–	–	–

K.2 Erweiterung der aggregierten Datenbestände zur Erstellung eines Analysedatenbestandes für die Ableitung von Trendfaktoren

Zur Berechnung der Trendfaktoren in den verschiedenen Ansätzen wurden die zuvor dargestellten Informationen von IT.NRW, der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC), der statistischen Landesämter von Schweden und Österreich sowie von UNECE Statistical Division Database verwendet.

Für die weiteren Analysen wurden jeweils Daten zu der mittleren weiblichen Bevölkerung, zu der absoluten Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen und zu der Mortalitätsrate jeweils für 5-Jahres-Altersgruppen und pro Kalenderjahr im Zeitraum von 1997 bis 2022 für NRW, Schweden und Österreich benötigt. Wie der Tabelle K-4 entnommen werden kann, waren initial nicht alle relevanten Informationen verfügbar, die jedoch auf Basis der vorliegenden Datenbestände (s. Tabelle K-2 und Tabelle K-3) fast vollständig abgeleitet werden konnten.

Tabelle K-4: Generierung des Analysedatenbestandes für die Ableitung der Trendfaktoren.

Datenbestand	NRW	Schweden	Österreich
Datenquelle* *(verfügbar)*	– IT.NRW	– IARC – Statistics Sweden – UNECE	– IARC – STATISTIK AUSTRIA
Informationen* *(verfügbar)*	– MWB im relevanten Altersbereich nach 1-Jahres-Altersgruppen – Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen in 1-Jahres-Altersgruppen	– Brustkrebsmortalitätsrate nach 5-Jahres-Altersgruppen – MWB nach 5-Jahres-Altersgruppen	– Brustkrebsmortalitätsrate nach 5-Jahres-Altersgruppen – Weibliche Jahresanfangsbevölkerung nach 5-Jahres-Altersgruppen
Informationen* *(abgeleitet)*	– MWB je 5 Jahres-Altersgruppe und pro Kalenderjahr: ∑ MWB (in den jeweiligen fünf Altersjahren pro Kalenderjahr) – Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen nach 5-Jahres-Altersgruppen und pro Kalenderjahr: ∑ Anzahl der Brustkrebssterbefälle (in den jeweiligen fünf Altersjahren pro Kalenderjahr) – Mortalitätsrate je 100.000 Frauen (pro 5-Jahres-Altersgruppe und Kalenderjahr): $\frac{\text{Brustkrebssterbefälle}}{\text{MWB}} \times 100.000$	–	– MWB der jeweiligen 5-Jahres-Altersgruppen eines Kalenderjahres: $\text{Jahr}_{x1} = \frac{(x1 + x2)}{2}$ – Anzahl der Brustkrebssterbefälle (jeweils nach 5-Jahres-Altersgruppen und pro Kalenderjahr): $\frac{\text{Mortalitätsrate}}{100.000} \times \text{MWB}$

IARC = Internationalen Agentur für Krebsforschung
IT.NRW = Statistisches Landesamt Nordrhein-Westfalen (Information und Technik Nordrhein-Westfalen)
MWB = Mittlere weibliche Bevölkerung
STATISTIK AUSTRIA = STATISTIK AUSTRIA – Bundesanstalt Statistik Österreich
Statistics Sweden = Statistisches Landesamt Schweden
UNECE = UNECE Statistical Division Database
∑ = Summe
* Jeweils für die relevanten Kalenderjahre (1997/1998 bis 2022) und Altersgruppen (40 bis 79 Jahren).

REFERENZEN

DGEpi, GMDS. DGSMP, IBS-DR, TMF, & DNVF. (2018). *Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP)*. https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien_fuer_Gute_Epidemiologische_Praxis_GEP_vom_September_2018.pdf

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.). Office for Offical Publ. of the Europ. Communities. https://www.referenzzentrum-berlin.de/files/tao/Docs/doc_119.pdf

ANHANG L: Personenzeitbasierte Kohortenanalyse

In diesem Anhang werden weiterführende Informationen zur personenzeitbasierten Kohortenanalyse bereitgestellt. Im ersten Abschnitt des Anhangs (s. Anhang L.1) wird in Ergänzung zum Kapitel 6.1.2.4.2 das Verfahren zur Simulation des Einladungsdatums in diesem Studiendesign näher beschrieben. Der zweite Abschnitt des Anhangs (s. Anhang L.2) umfasst die Ergebnisse der ergänzenden Überlebenszeitanalysen, in denen anstelle des UICC-Stadiums die kategorisierte Tumorgrößen gemäß TNM-T-Klassifikation berücksichtigt wurden (s. Kapitel 6.2.2.1). Im Rahmen der personenzeitbasierten Kohortenanalyse wurden die Lexis-Diagramme auch stratifiziert nach den 5-Jahres-Altersgruppen bei Studieneinschluss erstellt (s. Kapitel 6.2.2.2), die im dritten Abschnitt des Anhangs abgebildet sind (s. Anhang L.3). Im letzten Abschnitt des Anhangs (s. Anhang L.4) sind Informationen und die dazugehörigen Ergebnisse zur Sensitivitätsanalyse dargestellt, deren Studienzeitraum erst im Jahr 2009 beginnt und nur die Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966 berücksichtigt (s. Kapitel 6.1.2.4 und Kapitel 6.2.2.2).

L.1 Simulation des Einladungsdatums mithilfe der Gesamtzahl versendeter Einladungen pro Kalenderjahr

Frauen, die den Geburtsjahrgängen 1959 bis 1968 angehörten, hatten das anspruchsberechtigte Alter zur MSP-Teilnahme erst nach flächendeckender Einführung im Jahr 2009 erreicht, so dass der 50. Geburtstag mit dem ersten Einladungsdatum gleichgesetzt werden konnte.

In der Implementierungsphase des MSP (2005 bis 2008) konnte der 50. Geburtstag hingegen nicht als erstes Einladungsdatum verwendet werden, da in diesem Zeitraum alle Altersgruppen auf Basis einer zufälligen Ziehung entsprechend den Kapazitäten der Screening-Einheiten eingeladen wurden. Aus diesem Grund musste ein virtuelles Einladungsdatum für die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1958 simuliert werden. Im Folgenden wird ergänzend zu den Darstellungen im Kapitel 6.1.2.4.2 das Vorgehen detaillierter beschrieben.

(1) Im Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse war das jeweilige Teilnahmedatum der MSP-Teilnehmerinnen bekannt. Unter der Annahme, dass alle MSP-Teilnahmen im selben Monat der erhaltenden Einladung stattgefunden haben, konnten für die einzelnen Kalenderjahre von 2006 bis einschließlich

2008 die Häufigkeiten der MSP-Teilnahmen in den jeweiligen 12 Kalendermonaten ermittelt werden (s. Tabelle L-1, Spalten 1 und 2).

(2) Im Anschluss daran erfolgte die Berechnung der relativen Häufigkeiten für die Verteilung der Einladungen über ein Kalenderjahr, indem jeweils die Anzahl an wahrgenommenen MSP-Einladungen eines Monats durch die Gesamtanzahl an Einladungen an MSP-Teilnehmerinnen pro Kalenderjahr dividiert wurde (s. Tabelle L-1, Spalte 3).

(3) Von der KoopG wurde der Universität Münster ein nicht öffentlich zugänglicher Datenbestand mit Informationen zur Gesamtzahl der MSP-Einladungen bereitgestellt, der sowohl die versendeten Einladungen der Zentralen Stellen als auch die Selbsteinladungen umfasste (s. Anhang K.1: Tabelle K-1). Aufgrund der Stratifizierung der einzelnen Häufigkeiten nach Screening-Einheiten, Bundesländern sowie nach Kalenderjahren (ab 2014: zusätzlich nach 5-Jahres-Altersgruppen) war die Gesamtanzahl aller versendeten Einladungen zur MSP-Teilnahme in NRW für die hier relevanten Kalenderjahre 2006 bis 2008 bekannt. In der Folge konnte unter Verwendung dieser Information sowie der Anzahl an Einladungen, die durch die MSP-Teilnahme wahrgenommen wurden (s. Abbildung 6-1 Teilabschnitt A), die Gesamtanzahl der MSP-Einladungen an MSP-Nicht-Teilnehmerinnen bestimmt werden. Diese wurden anschließend gemäß der relativen Häufigkeitsverteilung bei den MSP-Teilnehmerinnen über die zwölf Monate verteilt (s. Tabelle L-1, Spalten 4 und 5).

Tabelle L-1: Verteilungen der versendeten Einladungen nach MSP-Teilnahmestatus.

Untersuchungsmonat	Anzahl an Einladungen an MSP-Teilnehmerinnen	Relative Häufigkeit der MSP-Teilnahmen nach Untersuchungsmonaten	Anzahl aller Einladungen* (MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen)	Anzahl der Einladungen an MSP-Nicht-Teilnehmerinnen*
2006	**∑104.364**	**∑1,00**	**∑196.182**	**∑91.818**
Januar	2.250	0,0216	4.230	1.980
Februar	3.385	0,0324	6.363	2.978
März	4.703	0,0451	8.841	4.138
April	3.921	0,0376	7.371	3.450
Mai	7.476	0,0716	14.053	6.577
Juni	6.754	0,0647	12.696	5.942
Juli	6.021	0,0577	11.318	5.297
August	11.945	0,1140	22.454	10.509
September	13.567	0,1300	25.503	11.936
Oktober	15.352	0,1471	28.858	13.506
November	19.871	0,1904	37.353	17.482
Dezember	9.119	0,0874	17.142	8.023
2007	**∑335.253**	**∑1,00**	**∑706.161**	**∑370.908**
Januar	23.868	0,0712	50.274	26.406
Februar	21.876	0,0653	46.079	24.203
März	27.398	0,0817	57.710	30.312
April	22.180	0,0662	46.719	24.539
Mai	25.381	0,0757	53.461	28.080
Juni	24.767	0,0739	52.168	27.401
Juli	22.491	0,0671	47.374	24.883
August	36.699	0,1095	77.301	40.602
September	31.567	0,0942	66.491	34.924
Oktober	38.316	0,1143	80.707	42.391
November	40.677	0,1213	85.680	45.003
Dezember	20.033	0,0598	42.197	22.164

Untersuchungsmonat	Anzahl an Einladungen an MSP-Teilnehmerinnen	Relative Häufigkeit der MSP-Teilnahmen nach Untersuchungsmonaten	Anzahl aller Einladungen* (MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen)	Anzahl der Einladungen an MSP-Nicht-Teilnehmerinnen*
2008	**∑508.481**	**∑1,00**	**∑1.006.831**	**∑498.350**
Januar	44.831	0,0882	88.769	43.938
Februar	42.786	0,0841	84.720	41.934
März	36.023	0,0708	71.328	35.305
April	48.361	0,0951	95.758	47.397
Mai	39.435	0,0776	78.084	38.649
Juni	46.851	0,0921	92.769	45.918
Juli	37.308	0,0734	73.873	36.565
August	44.405	0,0873	87.925	43.520
September	46.483	0,0914	92.040	45.557
Oktober	50.885	0,1001	100.756	49.871
November	46.205	0,0909	91.489	45.284
Dezember	24.908	0,0490	49.320	24.412

MSP = Mammographie-Screening-Programm

∑ = Summe

* Hier wurden die berechneten relativen Häufigkeiten für die MSP-Teilnahmen verwendet. Da in der Tabelle die gerundeten relativen Häufigkeiten angegeben sind, in der Berechnung aber die genauen Zahlen verwendet wurden, ergeben sich leichte Abweichungen.

Folgendes Vorgehen wurde für Januar und Februar 2006 sowie die danach folgenden Monate umgesetzt:

- **Januar 2006 (1. Monat):**

  (1) Zuerst wurde die Anzahl der MSP-Teilnehmerinnen aus dem Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse in diesem Monat bestimmt und danach die Anzahl der Einladungen der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen berechnet. Die Ergebnisse können der Tabelle L-1 entnommen werden.

  (2) Anschließend wurde die Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen im Januar 2006 (Geburtsdatum zwischen Februar 1936 und Januar 1956) bestimmt, die nicht in der Implementierungsphase am MSP teilgenommen haben. So bekamen auch Frauen mit erster MSP-Teilnahme nach Januar 2009 unter Umständen ein Einladungsdatum in der Implementierungsphase zugewiesen.

  (3) Abschließend wurde zufällig aus dieser Gruppe der eingeladenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen jeweils Frauen gezogen und diesen als Einladungsdatum den Januar 2006 zugewiesen.

- **Februar 2006 (2. Monat):**

  (1) Auch für den 2. Monat wurde zunächst die Anzahl der MSP-Teilnehmerinnen aus dem Analysedatenbestand der personenzeitbasierten Kohortenanalyse in diesem Monat bestimmt und danach die Anzahl der Einladungen der MSP-Nicht-Teilnehmerinnen berechnet. Die Ergebnisse können der Tabelle L-1 entnommen werden.

  (2) Anschließend wurde die Gruppe der anspruchsberechtigten Frauen im Februar 2006 (Geburtsdatum zwischen März 1936 und Februar 1956) bestimmt, die nicht in der Implementierungsphase am MSP teilgenommen haben. Diese Gruppe wurde dann um die Frauen reduziert, die schon im Januar 2006 ein Einladungsdatum zugewiesen bekommen haben.

  (3) Abschließend wurde zufällig aus dieser Gruppe der eingeladenen MSP-Nicht-Teilnehmerinnen jeweils Frauen gezogen und diesen als Einladungsdatum Februar 2006 zugewiesen.

- **Für alle weiteren Monate:**

  (4) Das Vorgehen wurde mit der Bedingung wiederholt, dass Frauen, die zuvor ein Einladungsdatum zugewiesen bekommen haben, für ein Jahr und 10 Monate nicht im Pool der Frauen enthalten sein durften, die erneut eine Einladung bekommen konnten. Danach wurden sie wieder berücksichtigt, so dass ihnen somit ein zweites Einladungsdatum zugewiesen werden konnte. Für die Berechnung der Anzahl an MSP-Teilnahmen in einem Monat wurden nicht nur erste, sondern auch zweite MSP-Teilnahmen mitgezählt. Für MSP-Teilnehmerinnen galt somit, dass das virtuelle Einladungsdatum und das Datum der ersten MSP-Teilnahme mindestens 22 Monate auseinander liegen mussten.

  (5) Für alle Frauen der Jahrgänge bis 1958, die in der Implementierungsphase auf diesem Wege noch kein Einladungsdatum zugewiesen bekommen haben, wurde

  - entweder das virtuelle Einladungsdatum auf das Teilnahmedatum gesetzt, falls dies im Jahr 2009 lag
  - oder das virtuelle Einladungsdatum zufällig im Jahr 2009 zugewiesen. Sollte das virtuelle Einladungsdatum zufällig nach einem eventuellen Sterbedatum gelegen haben, wurde das virtuelle Einladungsdatum wieder gelöscht und die Frau als eine Frau gewertet, die keine Möglichkeit zur MSP-Teilnahme hatte.

Mithilfe der Simulation haben 930.201 Frauen ein Einladungsdatum bis Ende 2008 zugewiesen bekommen, von denen 30.875 Frauen auch ein zweites simuliertes Einladungsdatum erhalten haben. Deshalb konnten insgesamt 961.076 Einladungen, die an MSP-Nicht-Teilnehmerinnen verteilt werden mussten, zugeordnet worden, zu denen auch MSP-Teilnehmerinnen mit Teilnahme nach der Implementierungsphase zählen.
Die MSP-Nicht-Teilnehmerinnen ab dem Geburtsjahr 1940 (n=14.055), die auf diese Weise noch kein virtuelles Einladungsdatum erhalten hatten, aber im Jahr 2009 noch anspruchsberechtigt gewesen waren, bekamen ein Datum im Jahr 2009 zugewiesen. Sofern Frauen im Geburtsjahr 1940 im Jahr 2009 das erste Mal am MSP teilnahmen, entsprach das MSP-Teilnahmedatum dem virtuellen Einladungsdatum (n=10.748).

L.2 Ergänzende deskriptive Auswertung auf Basis des Analysedatenbestandes der personenzeitbasierten Kohortenanalyse

Die Überlebenszeitanalysen wurden anstelle mit dem UICC-Stadium mit der kategorisierten Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation wiederholt. Die Ergebnisse der beiden Analysen sind in den folgenden zwei Tabellen (s. Tabelle L-2 und Tabelle L-3) dargestellt.

Tabelle L-2: Auswirkung des MSP-Teilnahmestatus (MSP-Teilnehmerinnen vs. MSP-Nicht-Teilnehmerinnen [Referenzgruppe] mit inzidentem Brustkrebs) auf die Brustkrebsmortalität basierend auf n=86.350 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019, stratifiziert nach kategorisierter Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation.

Analysen	$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ (95 % KI)
Ohne Adjustierung	
T1	0,45 (0,41 bis 0,49)
T2	0,47 (0,44 bis 0,50)
T3	0,48 (0,41 bis 0,56)
T4	0,55 (0,46 bis 0,65)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr	
T1	0,42 (0,38 bis 0,46)
T2	0,42 (0,39 bis 0,45)
T3	0,44 (0,38 bis 0,52)
T4	0,47 (0,39 bis 0,56)

KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
Ref. = Referenzgruppe
$RR_{MSP\text{-}Teilnehmerinnen}$ = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio) der MSP-Teilnehmerinnen
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen.

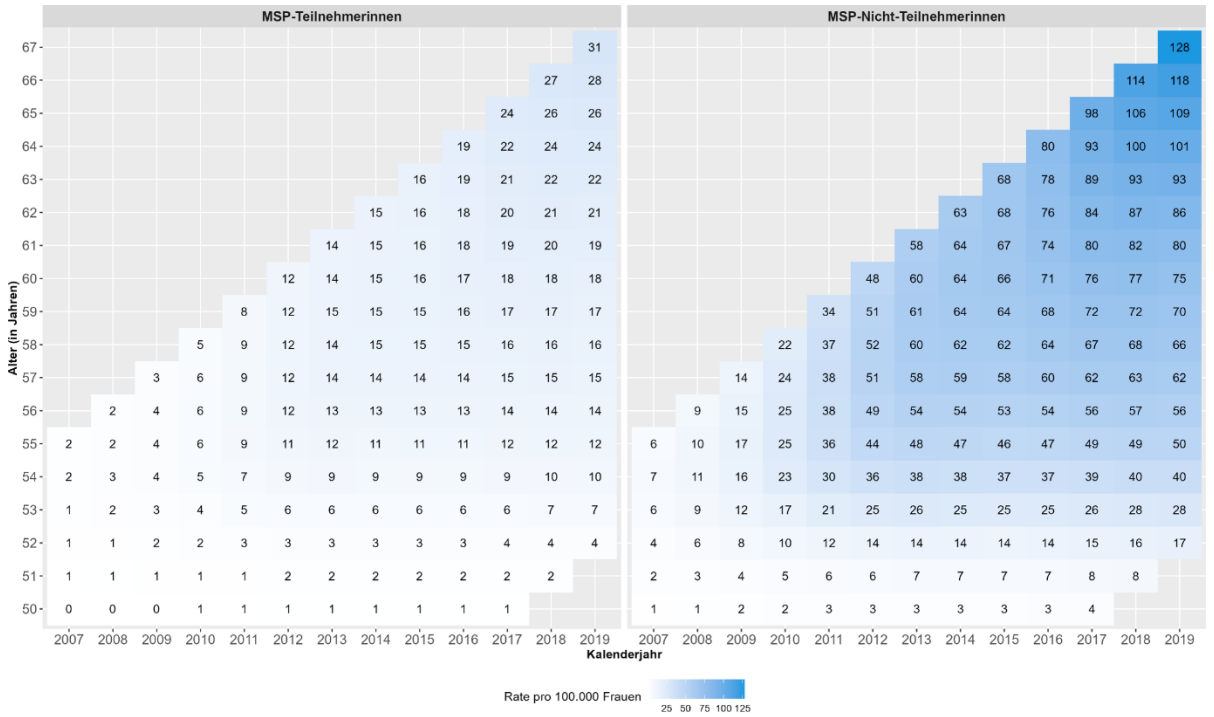
Tabelle L-3: Auswirkung des Detektionsmodus auf den Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“ nach inzidenter Brustkrebsdiagnose auf Basis von n=86.350 Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in NRW im Studienzeitraum 2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis Ende 2019.

Analysen	RR (95 % KI)
Ohne Adjustierung	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,53 (0,50 bis 0,57)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,19 (0,18 bis 0,20)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,55 (0,51 bis 0,58)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,17 (0,16 bis 0,18)
Adjustiert für Diagnosealter und -jahr sowie kategorisierter Tumorgröße gemäß TNM-T-Klassifikation	
MSP-Nicht-Teilnehmerinnen	(Ref.)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Intervall detektiertem Brustkrebs	0,64 (0,60 bis 0,69)
MSP-Teilnehmerinnen mit im Screening detektiertem Brustkrebs	0,35 (0,33 bis 0,37)

KI = Konfidenzintervall
MSP = Mammographie-Screening-Programm
RR = Relatives Risiko (Incidence Rate Ratio)
Ref. = Referenzgruppe
TNM-Klassifikation = Umfassende Informationen zum Tumorstadium, zum Nodalstatus und zur Metastasierung in verschiedenen Variablen.

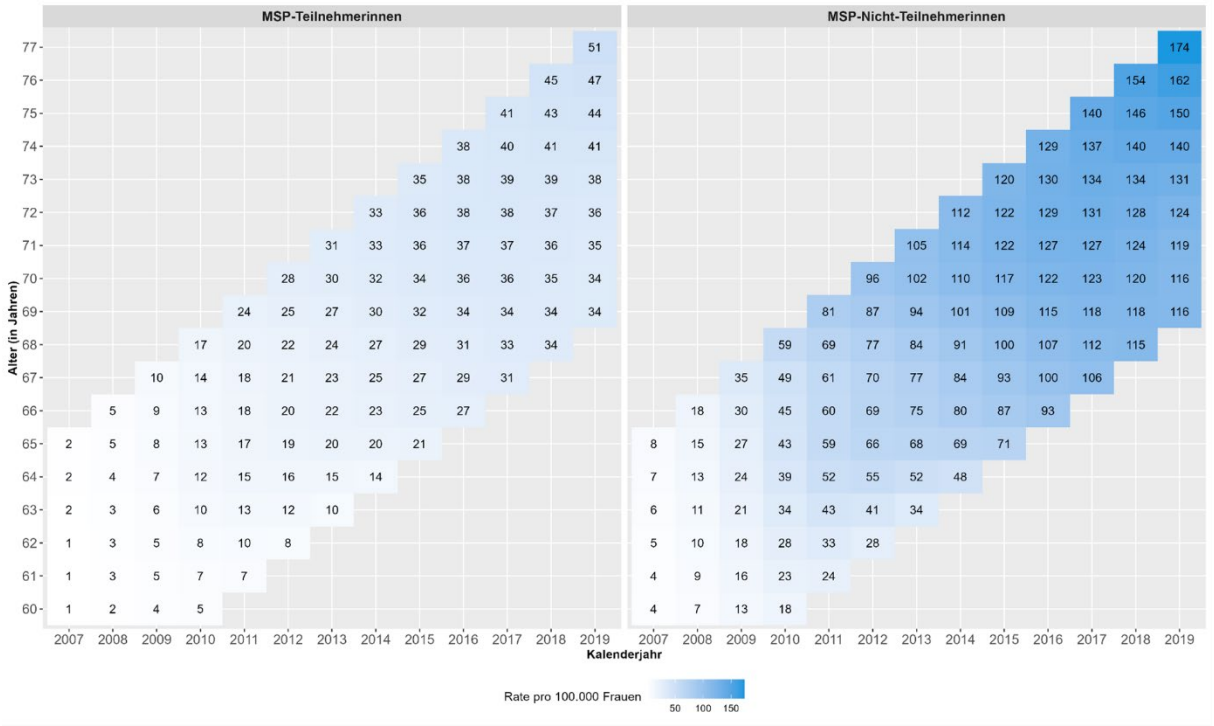
L.3 Ergänzende Ergebnisse zur personenzeitbasierten Kohortenanalyse

In Ergänzung zu den in Kapitel 6.2.2.2 berichteten modellierten Brustkrebsmortalitätsraten für die gesamte Altersgruppe in der personenzeitbasierten Kohortenanalyse werden im Folgenden (s. Abbildung L-1 bis Abbildung L-4) noch die nach 5-Jahres-Altersgruppen stratifizierten Ergebnisse mithilfe der Lexis-Diagramme dargestellt.



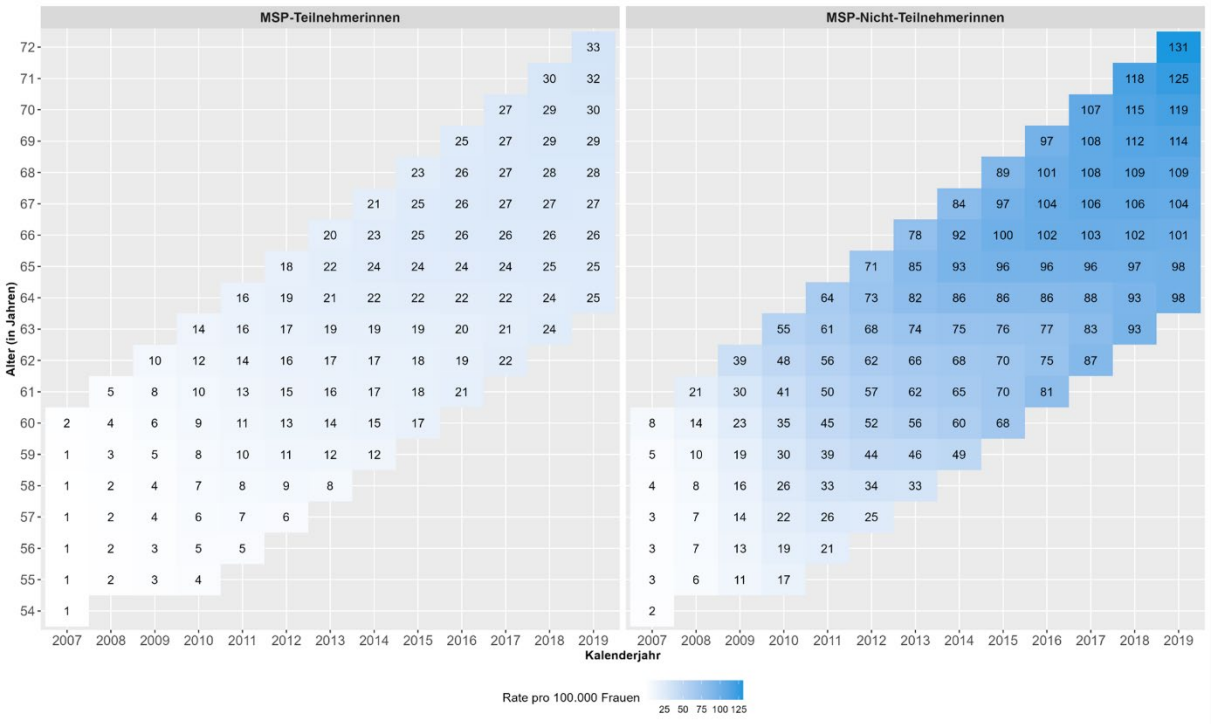
MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-1: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 50 bis 54 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019.



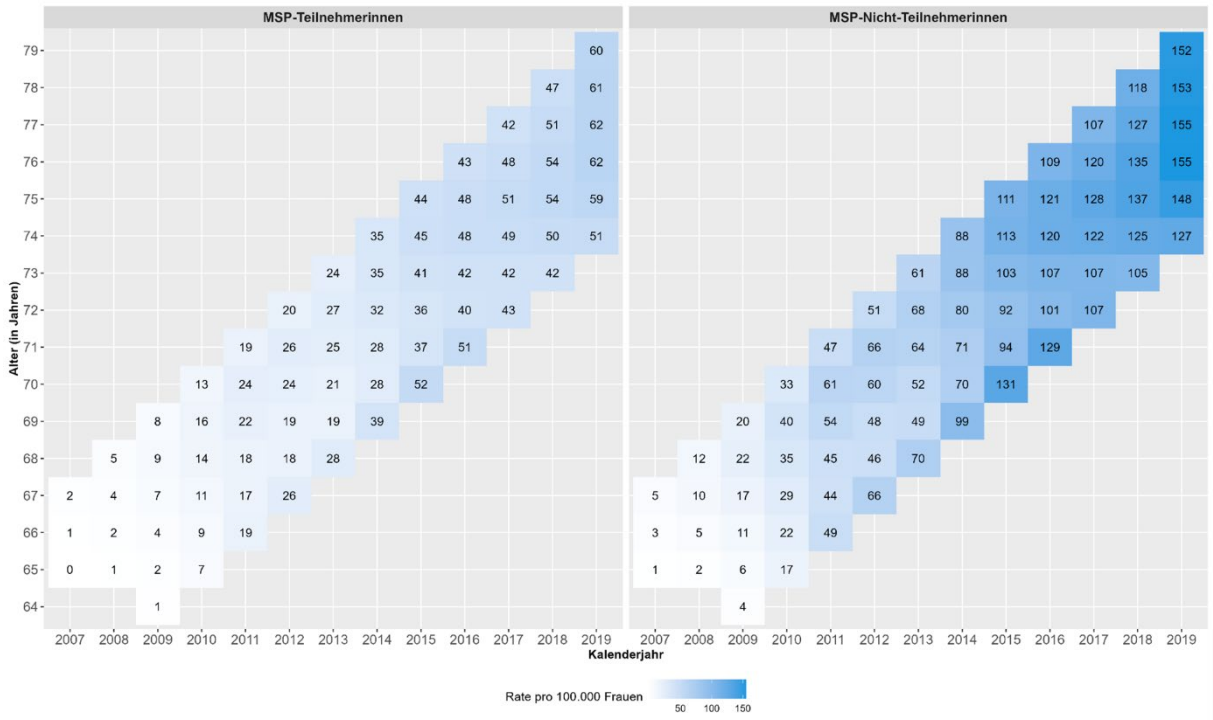
MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-2: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 60 bis 64 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-3: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 55 bis 59 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-4: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahren und Geburtsjahrgängen in der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im Alter von 65 bis 69 bei Einschluss in NRW im Studienzeitraum von 2007 bis 2019.

L.4 Sensitivitätsanalyse mit beginnendem Studienzeitraum nach der MSP-Implementierungsphase

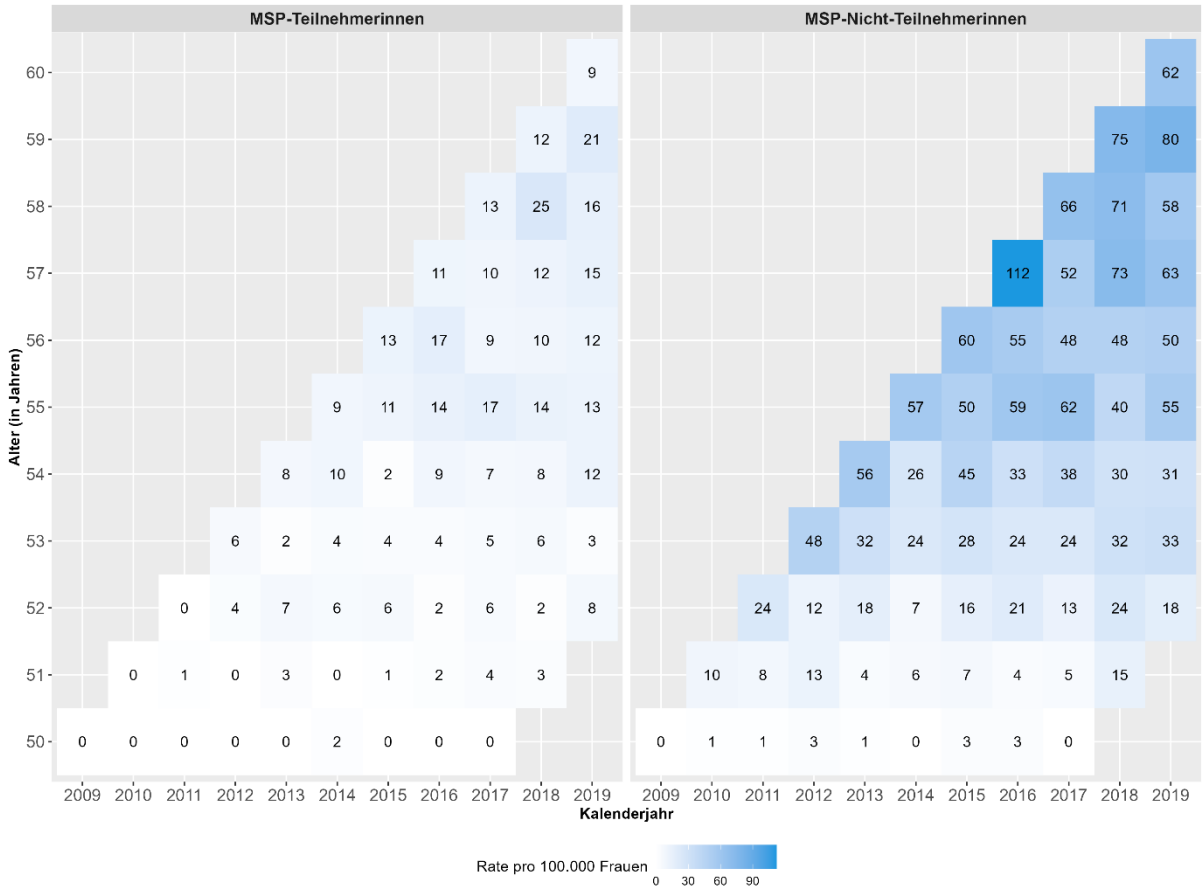
In Abgrenzung zu der personenzeitbasierten Kohortenanalyse (s. Kapitel 6.1.2.4 und Kapitel 6.2.2.2) wurde in dieser Sensitivitätsanalyse die Implementierungsphase (analog zum Studiendesign der Emulated Target Trial im kassenbasierten (s. Kapitel 5.1.1) und bevölkerungsbasierten Ansatz (s. Kapitel 6.1.2.5, Kapitel 6.2.2.3 und Kapitel 6.2.2.4)) nicht berücksichtigt. Außerdem wurde in dieser Analyse nur der Unterschied der inzidenzbasierten Mortalität zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen der Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966 (anstelle der Geburtsjahrgänge 1940 bis 1966) evaluiert. Für diese Frauen aus NRW konnte angenommen werden, dass sie ab ihrem 50. Geburtstag uneingeschränkten Zugang zum MSP hatten. Daher konnte das Einladungsdatum mit dem 50. Geburtstag gleichgesetzt werden. Einschlussberechtigt waren deshalb prinzipiell alle Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre) mit Wohnsitz in NRW zwischen dem 01.01.2009 (statt 01.01.2007) und dem 31.12.2016, wobei die Nachbeobachtung bis Ende 2019 erfolgte.

Die übrigen Ein- und Ausschlusskriterien wurden unverändert beibehalten. Ausgeschlossen wurden analog zur Primäranalyse auch hier die Frauen, die mindestens eines der nachfolgenden Ausschlusskriterien (s. Kapitel 6.1.2.4.1) erfüllten:

- Frauen, die einen invasiven Brustkrebs oder ein Carcinoma in situ der Brustdrüse im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 50. Geburtstag hatten und somit vor Anspruchsberechtigung erkrankt sind.
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebsdiagnose im Monat des 50. Geburtstags oder in den fünf darauffolgenden Monaten.
- MSP-Nicht-Teilnehmerinnen mit Sterbezeitpunkt im Monat des 50. Geburtstags oder in den fünf darauffolgenden Monaten.
- Frauen, die an Brustkrebs verstorben sind, aber für die keine dazugehörige Inzidenzmeldung vom LKR NRW übermittelt wurde (sogenannte DCO-Fälle), wurden analog zur Primäranalyse ebenfalls ausgeschlossen.

Aufgrund der zwei veränderten Parameter gegenüber der in Kapitel 6 dargestellten personenzeitbasierten Kohortenanalyse (Studienbeginn: 01.01.2009 und berücksichtigte Geburtsjahrgänge 1959 bis 1966) ist die Anzahl der eingeschlossenen Frauen deutlich reduziert, so dass die Brustkrebsmortalitätsraten (s. Abbildung L-5 und Abbildung L-6) deutlich geringer ausfallen. Insgesamt zeigen sich aber vergleichbare Ergebnisse.

Mithilfe der Lexis-Expansion bzw. Lexis-Erweiterung sind die Raten, die sich aus der Anzahl der an Brustkrebs verstorbenen Frauen im Verhältnis zu der Personenzeit nach Alter und Kalenderjahr in dieser Sensitivitätsanalyse ergeben, berechnet und in Abbildung L-5 dargestellt.



MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-5: Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der Sensitivitätsanalyse der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchsberechtigten Alter (n=1.177.590) in NRW im Studienzeitraum von 2009 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.

Die mithilfe eines Poisson-Modells modellierten Brustkrebsmortalitätsraten (s. Kapitel 6.1.2.4.6) werden in Abbildung L-6 dargestellt. Das daraus resultierende unkorrigierte naive RR von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen beträgt 0,22 (95 % Konfidenzintervall: 0,19 bis 0,25).

MSP = Mammographie-Screening-Programm

Abbildung L-6: Modellierte Brustkrebsmortalitätsraten nach Kalenderjahr und Alter in der Sensitivitätsanalyse der personenzeitbasierten Kohortenstudie für Frauen im anspruchsberechtigten Alter (n=1.177.590) in NRW im Studienzeitraum von 2009 bis 2016 mit Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019.

ANHANG M: Altersstandardisierung

Für die Altersstandardisierung wurde analog zum Studienzeitraum die weibliche Bevölkerung in NRW im Alter von 50 bis 69 Jahren von 2009 bis 2019 herangezogen. Auf Basis dieser Daten konnten die altersgruppenspezifischen Gewichte berechnet werden (s. Tabelle M-1), die mit den jeweiligen Ergebnissen in den 5-Jahres-Altersgruppen multipliziert und danach aufsummiert wurden.

Tabelle M-1: Informationen zur weiblichen Bevölkerung in NRW, die zur Altersstandardisierung verwendet wurden.

Altersgruppe *[in Jahren]*	**Mittlere Bevölkerungszahl in NRW von 2009 bis 2019**	**Gewicht für die Altersstandardisierung**
50 bis 54	7.909.545	0,299782325
55 bis 59	7.056.739	0,267459838
60 bis 64	6.066.551	0,2299303896
65 bis 69	5.351.459	0,2028274473
50 bis 69	26.384.294	-

NRW = Nordrhein-Westfalen

ANHANG N: Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Korrekturfaktorenansätze zur Bestimmung der Effektschätzer

Im Rahmen des vorhabensbezogenen weiterentwickelten Korrekturfaktorenansatzes wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen (s. Kapitel 6.1.2.6.1.3 und Kapitel 6.2.2.5) durchgeführt, um den Einfluss einzelner Entscheidungen und die daraus resultierende Bandbreite möglicher Effektschätzer abschätzen und einordnen zu können. Die folgende Tabelle N-1 zeigt die systematischen Sensitivitätsanalysen, in denen jeweils ein Parameter (MSP-Teilnahmequote (s. Anhang N.1), Datenjahre im Poisson-Modell (s. Anhang N.2), Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten (s. Anhang N.3)) der Primäranalysen variiert wurde. Die Tabelle N-1 enthält auch Verweise auf die dazugehörigen Unterabschnitte, in denen die jeweiligen Ergebnisse [19] dargestellt werden.

[19] Da die Ergebnisse im Folgenden nur mit zwei Dezimalstellen angegeben sind, können die Ergebnisse des kausalen Effektschätzers minimal abweichen.

Tabelle N-1: Übersicht über die Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Korrektur des Selbstselektionsbias (Confounding).

Analysen	f_S der anspruchs-berechtigten Frauen	Auswahl der Datenjahre für die Poisson-Modelle*	Auswahl der prädizierten *m**	Alters-standardisierung	Anhang:
Primäranalysen (NRW, NRW(40-49) und europäische Länder)	Altersgruppenübergreifende f_S von 0,63 aus personenzeitbasierter Kohortenanalyse	1998 bis 2008 NRW 1998 bis 2014 SWE 1998 bis 2010 AUT 1998 bis 2014 NRW(40-49)	μ der prädizierten *m* von 2009 bis 2019	Mittlere weibliche NRW-Bevölkerung von 2009 bis 2019	
Sensitivitätsanalysen I. Variation der f_S	Variation der MSP-Teilnahmequote (f_S) zwischen 50 und 85 % (in 5 % -Stufen)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	N.1
	Altersgruppenspezifische f_S aus personenzeitbasierter Kohortenanalyse	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	N.1
Sensitivitätsanalysen II. zur Bestimmung des Trendfaktors Variation der Datenjahre im Poisson-Modell	s. Primäranalysen	1997 bis 2008 NRW N/A SWE 1997 bis 2010 AUT 1997 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	N.2
	s. Primäranalysen	1999 bis 2008 NRW 1999 bis 2014 SWE 1999 bis 2010 AUT 1999 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	N.2
	s. Primäranalysen	2000 bis 2008 NRW 2000 bis 2014 SWE 2000 bis 2010 AUT 2000 bis 2014 NRW(40-49)	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	N.2
Sensitivitätsanalysen III. zur Bestimmung des Trendfaktors Variation in der Auswahl der prädizierten *m*	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2013	s. Primäranalysen	N.3
	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2014	s. Primäranalysen	N.3
	s. Primäranalysen	s. Primäranalysen	Prädizierte *m* des Kalenderjahres 2015	s. Primäranalysen	N.3

AUT = Österreich | NRW = Nordrhein-Westfalen | SWE = Schweden

f_S = Teilnahmequote am MSP | *m* = Mortalitätsrate | μ = Mittelwert

MSP = Mammographie-Screening-Programm | N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.

NRW(40-49) = Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998 bis 2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

N.1 Sensitivitätsanalysen I – Variation der MSP-Teilnahmequote (f_S)

Tabelle N-2: Variation der Teilnahmequote (f_S) zwischen 50 % und 85 % (in 5 % -Stufen) zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50 bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).

f_S anspruchsberechtigten Frauen *[in Prozent]*	Korrekturfaktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
		Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW					
50	1,71		0,87		0,48
55	1,60		0,81		0,45
60	1,53		0,78		0,43
63	1,49		0,76		0,42
65	1,47	**0,51**	0,75	**0,28**	0,41
70	1,42		0,72		0,40
75	1,38		0,70		0,39
80	1,35		0,69		0,38
85	1,32		0,67		0,37
SWE					
50	2,03		1,03		0,57
55	1,86		0,94		0,52
60	1,73		0,88		0,48
63	1,67		0,85		0,47
65	1,64	**0,51**	0,83	**0,28**	0,46
70	1,57		0,80		0,44
75	1,51		0,77		0,42
80	1,46		0,74		0,41
85	1,43		0,72		0,40
AUT					
50	2,23		1,13		0,62
55	2,01		1,02		0,56
60	1,85		0,94		0,52
63	1,78		0,90		0,51
65	1,74	**0,51**	0,88	**0,28**	0,49
70	1,65		0,84		0,46
75	1,58		0,80		0,44
80	1,53		0,77		0,43

f_S anspruchs-berechtigten Frauen *[in Prozent]*	Korrekturfaktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
		Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
85	1,48		0,75		0,41
NRW(40-49)†					
50	1,71		0,87		0,48
55	1,60		0,81		0,45
60	1,53		0,78		0,43
63	1,49		0,76		0,42
65	1,47	**0,51**	0,75	**0,28**	0,41
70	1,42		0,72		0,40
75	1,38		0,70		0,39
80	1,35		0,69		0,38
85	1,32		0,67		0,37
NRW & SWE					
50	1,91		0,97		0,53
55	1,76		0,89		0,49
60	1,66		0,84		0,46
63	1,61		0,82		0,45
65	1,58	**0,51**	0,80	**0,28**	0,44
70	1,51		0,77		0,42
75	1,46		0,74		0,41
80	1,42		0,72		0,40
85	1,39		0,70		0,39
NRW & AUT					
50	1,88		0,95		0,53
55	1,74		0,88		0,49
60	1,64		0,83		0,46
63	1,59		0,81		0,45
65	1,56	**0,51**	0,79	**0,28**	0,44
70	1,50		0,76		0,42
75	1,45		0,74		0,41
80	1,41		0,72		0,39
85	1,38		0,70		0,39

f_S anspruchs-berechtigten Frauen *[in Prozent]*	Korrekturfaktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
		Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW, SWE & AUT					
50	1,97		1,00		0,55
55	1,81		0,92		0,51
60	1,70		0,86		0,48
63	1,64		0,83		0,46
65	1,61	**0,51**	0,82	**0,28**	0,45
70	1,54		0,78		0,43
75	1,49		0,76		0,42
80	1,44		0,73		0,40
85	1,41		0,71		0,39
NRW, SWE, AUT & NRW(40-49)†					
50	1,97		1,00		0,55
55	1,81		0,92		0,51
60	1,70		0,86		0,48
63	1,64		0,83		0,46
65	1,61	**0,51**	0,82	**0,28**	0,45
70	1,54		0,78		0,43
75	1,49		0,76		0,42
80	1,44		0,73		0,40
85	1,41		0,71		0,39

AUT = Österreich
f_S = MSP-Teilnahmequote
MRR = Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben
MSP = Mammographie-Screening-Programm
NRW = Nordrhein-Westfalen
SWE = Schweden
* 50 bis 69 Jahre, altersstandardisiert-
† Zusätzlich zu der angrenzenden Altersgruppe (40 bis 49 Jahre, 1998 bis 2014) wird in diesem Modell auch die Altersgruppe 50 bis 69 Jahre mit den Datenjahren 1998 bis 2008 (s. Modell NRW) berücksichtigt.
Hinweis: Die hervorgehobene MSP-Teilnahmequote von 0,63 wurde in der Primäranalyse verwendet. Die daraus resultierenden Ergebnisse des berechneten Korrekturfaktors und der kausalen MRRs wurden mitaufgelistet, um einen direkten Vergleich der Ergebnisse der Primär- und Sensitivitätsanalysen zu ermöglichen.

Tabelle N-3: Altersgruppenspezifische Teilnahmequote (f_S) aus der personenzeitbasierten Kohortenanalyse zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).

Altersgruppe	f_S anspruchsberechtigten Frauen *[in Prozent]*	Korrekturfaktor	Emulated Target Trial *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW						
50 bis 54	0,55	1,44		0,73		0,40
55 bis 59	0,66	1,34		0,68		0,38
60 bis 64	0,67	1,33	**0,51**	0,68	**0,28**	0,37
65 bis 69	0,65	1,86		0,94		0,52
50 bis 69 (astd)		**1,48**		**0,75**		**0,41**
SWE						
50 bis 54	0,55	1,23		0,62		0,34
55 bis 59	0,66	1,47		0,75		0,41
60 bis 64	0,67	1,65	**0,51**	0,84	**0,28**	0,46
65 bis 69	0,65	2,41		1,22		0,67
50 bis 69 (astd)		**1,67**		**0,85**		**0,47**
AUT						
50 bis 54	0,55	1,55		0,79		0,43
55 bis 59	0,66	1,53		0,78		0,43
60 bis 64	0,67	1,74	**0,51**	0,88	**0,28**	0,49
65 bis 69	0,65	2,22		1,13		0,62
50 bis 69 (astd)		**1,76**		**0,89**		**0,49**
NRW(40-49)*						
50 bis 54	0,55	1,44		0,73		
55 bis 59	0,66	1,34		0,68		
60 bis 64	0,67	1,33	**0,51**	0,68	**0,28**	
65 bis 69	0,65	1,86		0,94		
50 bis 69 (astd)		**1,48**		**0,75**		
NRW & SWE						
50 bis 54	0,55	1,22		0,62		0,34
55 bis 59	0,66	1,40		0,71		0,39
60 bis 64	0,67	1,55	**0,51**	0,79	**0,28**	0,43
65 bis 69	0,65	2,25		1,14		0,63
50 bis 69 (astd)		**1,59**		**0,81**		**0,45**

Altersgruppe	f_S anspruchs-berechtigten Frauen *[in Prozent]*	Korrektur-faktor	Emulated Target Trial *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW & AUT						
50 bis 54	0,55	1,49		0,76		
55 bis 59	0,66	1,46		0,74		
60 bis 64	0,67	1,43	**0,51**	0,72	**0,28**	
65 bis 69	0,65	1,96		0,99		
50 bis 69 (astd)		**1,58**		**0,80**		
NRW, SWE & AUT						
50 bis 54	0,55	1,29		0,65		0,36
55 bis 59	0,66	1,57		0,80		0,44
60 bis 64	0,67	1,57	**0,51**	0,80	**0,28**	0,44
65 bis 69	0,65	2,23		1,13		0,62
50 bis 69 (astd)		**1,63**		**0,83**		**0,46**
NRW, SWE, AUT & NRW(40-49)*						
50 bis 54	0,55	1,29		0,65		0,36
55 bis 59	0,66	1,57		0,80		0,44
60 bis 64	0,67	1,57	**0,51**	0,80	**0,28**	0,44
65 bis 69	0,65	2,23		1,13		0,62
50 bis 69 (astd)		**1,63**		**0,83**		**0,46**

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).
AUT = Österreich
f_S = MSP-Teilnahmequote
MRR = Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben
MSP = Mammographie-Screening-Programm
NRW = Nordrhein-Westfalen
SWE = Schweden
* Zusätzlich zu der angrenzenden Altersgruppe (40-49 Jahre, 1998 bis 2014) wird in diesem Modell auch die Altersgruppe 50 bis 69 Jahre mit den Datenjahren 1998 bis 2008 (s. Modell NRW) berücksichtigt.

N.2 Sensitivitätsanalysen II zur Bestimmung des Trendfaktors – Variation der Datenjahre im Poisson-Modell

Tabelle N-4: Variation des Beginns der Datenjahre im Poisson-Modell zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).

Datenjahre im Poisson-Modell zur Prädiktion der Mortalitätsraten	P_C^* (astd)	Korrektur-faktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Naive MRR
NRW						
1997 bis 2008	88,16	1,48		0,75		0,41
1999 bis 2008	85,66	1,57	**0,51**	0,79	**0,28**	0,44
2000 bis 2008	82,30	1,69		0,86		0,47
SWE						
1997 bis 2008	N/A	N/A		N/A		N/A
1999 bis 2008	82,99	1,66	**0,51**	0,85	**0,28**	0,46
2000 bis 2008	81,68	1,72		0,87		0,48
AUT						
1997 bis 2008	80,93	1,75		0,89		
1999 bis 2008	79,39	1,82	**0,51**	0,92	**0,28**	0,51
2000 bis 2008	78,13	1,88		0,96		0,53
NRW(40-49)[†]						
1997 bis 2008	88,16	1,48		0,75		0,41
1999 bis 2008	85,66	1,57	**0,51**	0,79	**0,28**	0,44
2000 bis 2008	82,30	1,69		0,86		0,47
NRW & SWE						
1997 bis 2008	N/A	N/A		N/A		N/A
1999 bis 2008	84,26	1,62	**0,51**	0,82	**0,28**	0,45
2000 bis 2008	82,21	1,70		0,86		0,48
NRW & AUT						
1997 bis 2008	85,34	1,58		0,80		
1999 bis 2008/2010	83,31	1,65	**0,51**	0,84	**0,28**	0,46
2000 bis 2008	80,83	1,75		0,89		0,49
NRW, SWE & AUT						
1997 bis 2008	N/A	N/A		N/A		N/A
1999 bis 2008	83,25	1,65	**0,51**	0,84	**0,28**	0,46
2000 bis 2008	81,44	1,73		0,88		0,48

Datenjahre im Poisson-Modell zur Prädiktion der Mortalitätsraten	P_C^* (astd)	Korrektur-faktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Naive MRR
NRW, SWE, AUT & NRW(40-49)†						
1997 bis 2008	N/A	N/A	**0,51**	N/A	**0,28**	N/A
1999 bis 2008	83,25	1,65		0,84		0,46
2000 bis 2008	81,44	1,73		0,88		0,48

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).
AUT = Österreich
MRR = Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
NRW = Nordrhein-Westfalen
P_C^* = Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe, als Produkt der Mortalität der historischen Kontrollkohorte und des jeweiligen Trendfaktors.
SWE = Schweden
* 50 bis 69 Jahre, altersstandardisiert.
† Zusätzlich zu der angrenzenden Altersgruppe (40 49 Jahre, 1998 bis 2014) wird in diesem Modell auch die Altersgruppe 50 bis 69 Jahre mit den Datenjahren 1998 bis 2008 (s. Modell NRW) berücksichtigt.

N.3 Sensitivitätsanalysen III zur Bestimmung des Trendfaktors – Variation in der Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten

Tabelle N-5: Variation in der Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten anhand spezifischer Kalenderjahre zur Bestimmung der altersstandardisierten Effektschätzer für 50- bis 69-jährige Frauen in NRW (dargestellt sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Punktschätzer).

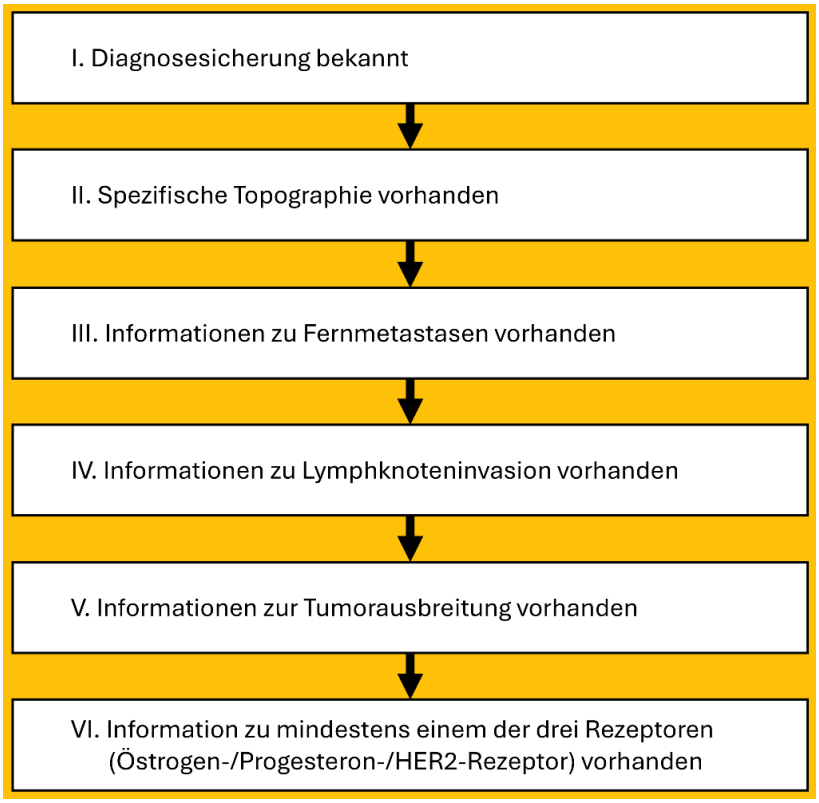
Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten spezifischer Kalenderjahre	P_C^* (astd)	Korrektur-faktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW						
2013	88,99	1,46	**0,51**	0,74	**0,28**	0,41
2014	87,77	1,49		0,76		0,42
2015	86,57	1,53		0,78		0,43
SWE						
2013	84,30	1,61	**0,51**	0,82	**0,28**	0,45
2014	82,56	1,68		0,85		0,47
2015	80,85	1,75		0,89		0,49
AUT						
2013	81,88	1,71	**0,51**	0,87	**0,28**	0,48
2014	80,06	1,79		0,91		0,51
2015	78,28	1,88		0,95		0,53
NRW(40-49)						
2013	88,99	1,46	**0,51**	0,74	**0,28**	0,41
2014	87,77	1,49		0,76		0,42
2015	86,57	1,53		0,78		0,43
NRW & SWE						
2013	85,92	1,56	**0,51**	0,79	**0,28**	0,44
2014	84,38	1,61		0,82		0,45
2015	82,86	1,67		0,85		0,48
NRW & AUT						
2013	86,23	1,55	**0,51**	0,78	**0,28**	0,43
2014	84,77	1,60		0,81		0,45
2015	83,35	1,65		0,84		0,46

Auswahl der prädizierten Mortalitätsraten spezifischer Kalenderjahre	P_C^* (astd)	Korrektur-faktor	Emulated Target Trial* *(2009 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*		Personenzeitbasierte Kohortenstudie* *(2007 bis 2016 mit Nachbeobachtung bis 2019)*	
			Naive MRR	Kausale MRR	Naive MRR	Kausale MRR
NRW, SWE & AUT						
2013	85,01	1,59	**0,51**	0,81	**0,28**	0,45
2014	83,41	1,65		0,84		0,46
2015	81,84	1,71		0,87		0,48
NRW, SWE, AUT & NRW(40-49)						
2013	85,01	1,59	**0,51**	0,81	**0,28**	0,45
2014	83,41	1,65		0,84		0,46
2015	81,84	1,71		0,87		0,48

astd = Altersstandardisiert (bezogen auf die mittlere weibliche Bevölkerung im Alter von 50 bis 69 Jahren in NRW im Zeitraum 2009 bis 2019, s. Anhang M).
AUT = Österreich
MRR = Relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben
MSP = Mammographie-Screening-Programm
NRW = Nordrhein-Westfalen
P_C^* = Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe, als Produkt der Mortalität der historischen Kontrollkohorte und des jeweiligen Trendfaktors.
SWE = Schweden
* 50 bis 69 Jahre, altersstandardisiert.
† Zusätzlich zu der angrenzenden Altersgruppe (40 bis 49 Jahre, 1998 bis 2014) wird in diesem Modell auch die Altersgruppe 50 bis 69 Jahre mit den Datenjahren 1998 bis 2008 (s. Modell NRW) berücksichtigt.

ANHANG O: Hierarchisches Vorgehen bei Fällen mit gleichem Diagnosezeitpunkt in Krebsregisterdaten

Die nachfolgende Abbildung O-1 beschriebt das hierarchische Vorgehen bei den 26 Fällen, in denen eine Frau mindestens zwei gleiche Diagnosezeitpunkte in den Krebsregisterdaten hat.



Diagnosesicherung = Methode über die der Tumor diagnostiziert wurde (z.B. klinische Diagnose, spezifische Tumormarker, zytologisch, histologisch).
Topographie = Lokalisation des Primärtumors basierend auf ICD-O-Codierung [Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie].

Abbildung O-1: Beschreibung des hierarchischen Vorgehens bezüglich Diagnose-Priorisierung bei den 26 Frauen mit zwei zeitgleichen Brustkrebsdiagnosen in den Krebsregisterdaten des LKR NRW. Der Diagnose mit der spezifischeren bzw. prognostisch ungünstigeren Information wurde der Vorrang gegeben.

ANHANG P: Übereinstimmung der Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus bei Brustkrebsfällen in Analysepopulation 4

Tabelle P-1: Informationen zum Stadium bei Diagnose und Rezeptorstatus aus Krankenkassen- bzw. Krebsregisterdaten in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline; n=14.427), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien.

	Keine MSP-Teilnahme (n=12.631)		Mind. zweimalige MSP-Teilnahme (n=1.796)	
Charakteristika	**Krankenkassendaten**	**Krebsregisterdaten**	**Krankenkassendaten**	**Krebsregisterdaten**
Alter bei Diagnose* *[in Jahren]*	59 (55; 63)	59 (55; 63)	56 (52; 61)	56 (52; 61)
Stadium†				
Kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	7.676 (60,8 %)	5.789 (52,7 %)	1.406 (78,3 %)	1.239 (72,2 %)
Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen	3.093 (24,5 %)	3.742 (34,1 %)	276 (15,4 %)	407 (23,7 %)
Fernmetastasen	1.862 (14,7 %)	1.452 (13,2 %)	114 (6,3 %)	71 (4,1 %)
Stadium fehlend‡	N/A	1.648 (13,0 %)	N/A	79 (4,4 %)
Rezeptorstatus†				
HR positiv, HER2 negativ	7.295 (57,8 %)	5.215 (67,3 %)	1.381 (76,9 %)	823 (79,1 %)
HR positiv, HER2 positiv	2.432 (19,3 %)	1.292 (16,7 %)	183 (10,2 %)	88 (8,5 %)
HR negativ, HER2 positiv	921 (7,3 %)	447 (5,8 %)	63 (3,5 %)	27 (2,6 %)
HR negativ, HER2 negativ (triple negativ)	1.983 (15,7 %)	790 (10,2 %)	169 (9,4 %)	103 (9,9 %)
Positiver Hormonrezeptorstatus†,§	9.727 (77,0 %)	6.507 (84,0 %)	1.564 (87,1 %)	911 (87,5 %)
Rezeptorstatus fehlend‡	N/A	4.887 (38,7 %)	N/A	755 (42,0 %)

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR = Hormonrezeptorstatus
MSP = Mammographie-Screening-Programm
N/A = Informationen nicht verfügbar bzw. nicht anwendbar.
* Median (25 % Quantil und 75 % Quantil)
† Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
‡ Prozentualer Anteil von n Frauen.
§ HR positiv, HER2 negativ oder HR positiv, HER2 positiv

ANHANG Q: Charakterisierung der Brustkrebsfälle in der Analysepopulation 4

Tabelle Q-1: UICC-Klassifikation und Grading bei Brustkrebsfällen in der Analysepopulation 4 (Studienkohorte der 50- bis 64-jährigen Frauen zu Baseline; n=14.427), stratifiziert nach MSP-Teilnahme Strategien.

Charakteristika	MSP-Teilnahme Strategien	
	Keine Teilnahme (n=12.631)	**Mind. zweimalige Teilnahme (n=1.796)**
UICC-Klassifikation[*,†]		
Stadium 0	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Stadium IA	2.847 (26,7 %)	937 (55,4 %)
Stadium IIA	3.498 (32,8 %)	449 (26,6 %)
Stadium IIB	1.382 (13,0 %)	113 (6,7 %)
Stadium IIIA	860 (8,1 %)	90 (5,3 %)
Stadium IIIB	347 (3,3 %)	4 (0,2 %)
Stadium IIIC	272 (2,6 %)	26 (1,5 %)
Stadium IV	1.452 (13,6 %)	71 (4,2 %)
UICC-Klassifikation fehlend oder nicht zuordenbar[‡]	1.973 (15,6 %)	105 (5,8 %)
Grading[†,]		
Gut differenziert	958 (8,0 %)	290 (16,6 %)
Mäßig differenziert	6.587 (55,2 %)	1.012 (57,9 %)
Schlecht differenziert	4.388 (36,8 %)	443 (25,3 %)
Undifferenziert/anaplastisch	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)
Grading fehlend oder nicht zuordenbar[‡]	698 (5,5 %)	48 (2,7 %)

Grading = Differenzierungsgrad des Krebsgewebes.
MSP = Mammographie-Screening-Programm
* Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen anhand der TNM-Klassifikation; Leitlinienprogramm Onkologie (2021).
† Prozentualer Anteil ohne Berücksichtigung von Frauen mit fehlenden Informationen für die jeweilige Variable.
‡ Prozentualer Anteil von n Frauen.