

Mortalitätsevaluation des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland – Stand der Dinge

Hintergrund

Ziel eines organisierten, bevölkerungsbezogenen und qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings zur Brustkrebsfrüherkennung ist eine deutliche Senkung der Brustkrebssterblichkeit unter Minimierung der Belastungen für die teilnehmenden Frauen, wie Strahlenbelastung, falsch-positive und falsch-negative Befunde.

Der Deutsche Bundestag beschloss am 28. Juni 2002 auf der Grundlage der „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Brustkrebs-Screenings“ (European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis) die Einführung eines organisierten, qualitätsgesicherten und bevölkerungsbezogenen Mammographie-Screening-Programms (MSP) in Deutschland (Bundestagsdrucksachen 14/6453 und 14/9122). Dabei handelt es sich um eine Röntgenreihenuntersuchung, bei der gesunde bzw. beschwerdefreie Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren auf mögliche bösartige Veränderungen der Brust untersucht werden. Die inhaltliche Ausgestaltung des Mammographie-Screening-Programms erfolgt(e) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA; vormals Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen) in seiner Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. Der entsprechende Beschluss des o.g. Bundesausschusses trat am 01.01.2004 in Kraft. Die erste Screening-Einheit wurde im Jahr 2005 zertifiziert und konnte ihren Betrieb aufnehmen. Jede Screening-Einheit wird von einer/einem oder zwei Programmverantwortlichen Ärztinnen bzw. Ärzten geleitet und kann aus mehreren Standorten, den Mammographie-Einheiten, bestehen. Im Jahr 2009 hatte die letzte der seinerzeit insgesamt 94 (nun 95) Screening-Einheiten ihren Betrieb aufgenommen. Seither werden bundesweit alle anspruchsberechtigten Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren jedes zweite Jahr von einer der insgesamt 14 „Zentralen Stellen“ zum Mammographie-Screening eingeladen. Der Einladung sind Informationen (Entscheidungshilfe, vormals „Merkblatt“) beigelegt, die über Brustkrebs, den Untersuchungsablauf sowie über die Vor- und Nachteile des Mammographie-Screenings Aufschluss geben. Fünf Referenzzentren sind für die Fortbildung, die physikalisch-technische und medizinische Qualitätssicherung, die Evaluation der Screening-Einheiten und die wissenschaftliche Begleitung des Mammographie-Screenings verantwortlich. Das Mammographie-Screening-Programm wird koordiniert von der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (www.mammo-programm.de), die von dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) getragen wird.

Die Röntgenverordnung fordert für eine Röntgenuntersuchung eine sogenannte „rechtfertigende Indikation“ durch die untersuchende Ärztin oder den untersuchenden Arzt. Das bedeutet, dass die Ärztin oder der Arzt den erwarteten Nutzen der Untersuchung gegen die Nachteile, z.B. die Erhöhung des Krebsrisikos durch Röntgenstrahlen, abwägt und sich dann im Einzelfall für oder gegen eine Röntgenuntersuchung ausspricht. Bei Röntgenreihenuntersuchungen wird diese rechtfertigende Indikation

derzeit durch eine allgemeine Zulassung durch die obersten Landesgesundheitsbehörden ersetzt. Die Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgt hierbei nicht im Einzelfall, sondern für die Gesamtbevölkerung. Im Fall des Mammographie-Screenings besteht der Nutzen vor allem in der Verringerung der Brustkrebssterblichkeit in der anspruchsberechtigten weiblichen Bevölkerung. Ein mögliches Risiko ist bspw. die Erhöhung des Krebsrisikos durch die Röntgenstrahlung.

Bei der Zulassung des deutschen MSP standen für eine Nutzen-Risiko-Bewertung keine nationalen Daten zur Verfügung. Vielmehr stützte sich die Bewertung des Nutzens auf die Ergebnisse der großen Studien zum Mammographie-Screening, die in den 1970er und 1980er Jahren insbesondere in England, Schweden und Nordamerika durchgeführt worden waren. Zur Aufrechterhaltung der Zulassung in Deutschland soll daher eine Überprüfung des Nutzens unter den Rahmenbedingungen des deutschen Gesundheitssystems erfolgen, sobald der Datenbestand dies erlaubt.

Wie Studien in Ländern mit jahrzehntelang etablierten Screening-Programmen gezeigt haben, können Veränderungen in der Brustkrebssterblichkeit frühestens 10 Jahre (also nach mehreren Screening-Runden) nach Einführung eines MSP nachgewiesen werden. Dies liegt daran, dass Brustkrebs heutzutage in vielen Fällen gut behandelbar ist und Frauen oftmals erst viele Jahre nach der Erstdiagnose versterben. Erst mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum lassen sich somit die meisten brustkrebsbedingten Sterbefälle erfassen. Hinzu kommt, dass eine Brustkrebserkrankung durch das Screening bereits erkannt wird, bevor sich erste Symptome zeigen, die Diagnose also vorverlegt wird. Diese Vorlaufzeit erhöht den Nachbeobachtungszeitraum zusätzlich. Daher kann der Nutzen des Screening-Programms für Deutschland derzeit noch nicht bestimmt werden. Die Vorbereitung der dafür erforderlichen Auswertungen ist jedoch möglich und notwendig.

Machbarkeitsstudie I (2012 - 2014)

Die Daten, die zur Bestimmung des Einflusses des MSP auf die Brustkrebssterblichkeit („Mortalitätsevaluation“) benötigt werden, liegen nicht alle an einer Stelle vor, sondern müssen bei verschiedenen Institutionen gesammelt und anschließend zusammengeführt werden. Das deutsche Datenschutzrecht legt hierfür äußerst strenge Maßstäbe an. Auch müssen die benötigten Daten in verwertbarer Form vorliegen und zudem in Qualität und Umfang für die geplanten Auswertungen geeignet sein. Aus diesen Gründen hatte man sich entschlossen, zunächst eine Machbarkeitsstudie durchzuführen. Hierdurch sollte die technische, rechtliche und epidemiologische Umsetzbarkeit der Mortalitätsevaluation untersucht werden. Das Bundesamt für Strahlenschutz hat dazu ein Forschungsvorhaben an die Universität Münster unter der Leitung von Herrn Prof.

Dr. Hans-Werner Hense vergeben. Finanziert wird das Vorhaben vom Bundesumweltministerium, dem Bundesgesundheitsministerium sowie der Kooperationsgemeinschaft Mammographie¹.

Zentrale Aufgabe der ersten Machbarkeitsstudie (MACH I) war es, ab Juli 2012 in einem Zeitraum von zunächst zwei Jahren zu klären, ob und in welcher Weise eine Nutzung und Verknüpfung von evaluationsrelevanten Daten möglich ist. Insbesondere sollte geprüft werden, ob und wie sich die bei verschiedenen Datenhaltern – epidemiologische und klinische Krebsregister, gesetzliche Krankenkassen und MSP-Screening-Einheiten – vorliegenden Daten zusammenführen lassen. Dazu sollte auf der Grundlage aktuell bestehender rechtlicher und organisatorischer Gegebenheiten – das heißt, ohne eine weitergehende Anpassung der gesetzlichen Grundlagen und ohne zusätzliche Datenerhebungen – die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit, Nutzbarkeit und Validität der an verschiedenen Stellen im Gesundheitssystem vorhandenen Informationen geprüft werden.

Verschiedene Konzepte für die Datenflüsse und den Datenschutz sollten in Modellregionen möglichst mit echten Daten getestet werden. Hierbei wurden folgende Ansätze verfolgt:

- Ein Modell zur Nutzung von Daten aus epidemiologischen Krebsregistern, das sich an den rechtlichen Rahmenbedingungen des Krebsregistergesetzes NRW orientierte.
- Ein Modell zur Nutzung der Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), das von zwei Unterauftragnehmern mit Datensätzen verschiedener Krankenkassen getestet wurde.
- In Sachsen wurde ein Modell zur Nutzung der in den klinischen Krebsregistern gesammelten Daten zum klinischen Verlauf getestet.
- Zentrales Ziel einer Begleitstudie zur Strahlenexposition war die Überprüfung der Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP. Daten zur Strahlenexposition sind unerlässlich für eine Nutzen-Risiko-Bewertung.

Im Rahmen der MACH I wurden damit folgende Datenhalter für die Mortalitätsevaluation identifiziert:

- Einrichtungen des MSP für Informationen zur Screening-Teilnahme (Unterscheidung zwischen Teilnehmerin und Nichtteilnehmerin) und ggf. zur Brustkrebsdiagnose.
- Epidemiologische Krebsregister für Informationen zum Krankheits- und Vitalstatus und – soweit verfügbar – zu den Todesursachen.
- Kassenärztliche Vereinigungen und gesetzliche Krankenkassen insbesondere für Informationen zu gesunden Nichtteilnehmerinnen (Informationen hierzu werden ebenfalls für die Mortalitätsevaluation benötigt) sowie für Daten über durchgeführte Screening- und kurative Mammographien.

¹ Die Kooperationsgemeinschaft Mammographie wurde in gemeinsamer Trägerschaft von den gesetzlichen Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im August 2003 gegründet. Ihre Aufgabe ist die Koordination, Qualitätssicherung und Evaluation des Mammographie-Screening-Programms.

- Gesetzliche Krankenkassen ergänzen den Datenbestand außerdem um Informationen zur Therapie, zu Früherkennungsuntersuchungen außerhalb des MSP (Mammographien, Ultraschall etc.), weitere Störgrößen (z.B. Begleiterkrankungen) sowie bspw. zum Sozialstatus. Krankenkassendaten bieten zudem die Möglichkeit zur überregionalen Betrachtung. Informationen zur „Todesursache Brustkrebs ja/nein“ liegen nicht originär in den Krankenkassendaten vor, sind jedoch für die Mortalitätsevaluation zwingend notwendig. Wie diese Informationen gewonnen werden können, konnte im Rahmen der MACH I nicht abschließend geklärt werden (s. MACH II).
- Klinische Krebsregister sollen langfristig detaillierte Informationen zu Therapie und Krankheitsverlauf liefern. Die Realisierbarkeit dieses Ansatzes konnte im Rahmen der MACH I aufgrund datenschutzrechtlicher und organisatorischer Hürden nicht geprüft werden. Würden Daten klinischer Krebsregister nicht einbezogen werden können, wäre die Mortalitätsevaluation an sich nicht gefährdet. Jedoch wären Begleitstudien zum vertieften Verständnis der gefundenen Ergebnisse dann nur eingeschränkt durchführbar.

Sämtliche für das Vorhaben relevante Daten müssen so verarbeitet werden, dass an keiner Stelle Rückschlüsse auf die Identität der Frauen möglich sind. Dazu wurden die bereits etablierten und geprüften Verschlüsselungsverfahren des epidemiologischen Krebsregisters in NRW weiterentwickelt und vom Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit geprüft.

Bei ersten Test-Analysen der GKV-Daten in der MACH I zeigte sich, dass die kurzfristige Gesamtsterblichkeit unter den Nicht-Teilnehmerinnen des MSP etwa doppelt so hoch war wie unter den Teilnehmerinnen. Es musste daher von einem starken sogenannten Selbstselektions-Bias (oder ‚Healthy Screenee Bias‘ (HSB)) ausgegangen werden – dabei nehmen vermehrt gesündere bzw. gesundheitsbewusstere Frauen am MSP teil. Dieses Phänomen wirkt sich jedoch unmittelbar auf die Mortalitätsevaluation aus, so dass diese Störgröße in angemessener Art und Weise in den geplanten Studien berücksichtigt werden muss.

Machbarkeitsstudie II (2015 - 2016)

Vorrangiges Ziel der MACH II war es deshalb, die in der MACH I aufgezeigten Selektionsprobleme im Hinblick auf die Ausgestaltung einer Hauptstudie zu lösen.

Zunächst galt es, die ersten Test-Analysen der MACH I anhand einer größeren Datenbasis zu überprüfen. Hierzu wurden in der Modellregion NRW die GKV-Datensätze mittels eines Abgleichs mit dem epidemiologischen Krebsregister um Informationen zur Todesursache ergänzt. Die Ergebnisse bestätigten die ersten Analysen bezüglich der Größenordnung der Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit.

Zur Berücksichtigung des Selektionsbias wurden zwei Verfahren auf Machbarkeit geprüft:

- Es wurden Berechnungsverfahren für „Korrekturfaktoren“ entwickelt. Diese sollten auf der Basis von Bevölkerungsdaten eine Abschätzung der Selektion ermöglichen.

- GKV-Daten wurden hingegen auf individueller Basis genutzt, um mit einem „Propensity-Score-Ansatz“ einen möglichst unverzerrten Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zu erreichen.

Außerdem wurden in der MACH II Daten zu Therapieverfahren und Krankheitsverläufen aus klinischen Krebsregistern verfügbar gemacht.

Mit konkreten Empfehlungen zur Ausgestaltung einer Hauptstudie – in Form eines Durchführungskonzeptes – wurde die Machbarkeitsphase im September 2016 abgeschlossen. Der Abschlussbericht wurde im Frühjahr 2017 fertiggestellt und auf der Homepage des BfS veröffentlicht².

Einzelergebnisse

Modell Epidemiologisches Krebsregister (EKR) NRW

Entsprechend den aktuell geltenden gesetzlichen Rahmenbedingungen wurde ein Verfahren zur Erhebung, Zusammenführung, Anonymisierung, Speicherung und Weitergabe der Daten entwickelt. Der angestrebte Datenfluss beinhaltet folgende Schritte:

- die Extraktion und Transformation der benötigten Informationen von den unterschiedlichen Datenhaltern,
- den Transfer der Daten zu einer datenzusammenführenden Stelle,
- sowie – soweit erforderlich – ein Verfahren zur Zusammenführung von Datensätzen verschiedener Datenhalter mit anschließender Anonymisierung der Daten inkl. Aufbewahrung der Daten.

Die Konzepte zu Datenfluss und Datenhaltung wurden so entwickelt, dass keine individuellen Einverständniserklärungen anspruchsberechtigter Frauen und auch keine neuen gesetzlichen Ermächtigungsgrundlagen für Datenverknüpfungen verschiedener Datenhalter nötig sind.

Die datenschutzgerechte Zusammenführung und Anonymisierung der Daten von verschiedenen Datenhaltern in einer datenzusammenführenden Stelle baut auf den erprobten Verfahren des EKR NRW auf. Die Daten werden hierbei ausschließlich auf pseudonymisierter Basis verknüpft. Zudem wurde ein neues, sich daran anschließendes, als "Blinde Anonymisierung" bezeichnetes Verfahren entwickelt. Dieses ermöglicht, auf Basis verschlüsselter epidemiologischer Daten durch die Auswahl unterschiedlicher Vergrößerungsstufen faktisch anonymisierte Daten bereitzustellen. Das Datenfluss- und Datenschutzkonzept wurde im April 2015 von den für den Datenschutz zuständigen Stellen als im Einklang mit den Anforderungen des Datenschutzes eingestuft.

Das EKR NRW hat im Rahmen der Machbarkeitsstudie eine spezielle Software entwickelt, die sämtliche Datenverarbeitungsprozesse des datenschutzrechtlich geprüften und entwickelten Datenfluss- und Datenhaltungskonzeptes abbildet. Die Software gliedert sich in verschiedene Module, die jeweils für die verschiedenen Datenhalter, für den Pseudonymisierungsdienst und die datenzusammenführende Stelle entwickelt und erfolgreich getestet wurden. Tests mit sehr großen Datenmengen konnten bis zum

² <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2017050314273>

Ende der MACH II noch nicht durchgeführt werden, da die Ausgestaltung der datenzusammenführenden Stelle noch nicht spezifiziert wurde.

Modell GKV – Unterauftragnehmer BIPS³

Struktur und Informationsgehalt der GKV-Daten basieren auf den gesetzlichen Vorgaben zum Abrechnungsverfahren von Leistungserbringern im Gesundheitssystem (Ärzte, Krankenhäuser etc.) mit den gesetzlichen Krankenkassen. Um aus den Abrechnungsdaten einen für epidemiologische Untersuchungen nutzbaren Datensatz zu erstellen, waren umfangreiche Qualitätsprüfungen und Datenbearbeitungen notwendig. Die routinemäßige Erfassung der GKV-Daten erlaubt die Durchführung einer Studie mit Startpunkt in der Vergangenheit, da Informationen über einen langen Zeitraum qualitativ gleichbleibend erfasst wurden. Krankenkassenwechsel im für das Vorhaben relevanten Alterssegment sind eher selten, so dass ausreichende Nachverfolgungszeiten für Studienteilnehmerinnen gewährleistet sind.

Um einen ausreichenden Umfang an Studienteilnehmerinnen zu erreichen, müssen die Daten mehrerer Kassen für die Evaluationsanalysen einbezogen werden. Durch die im Vorhaben bestehende Beteiligung überregional agierender Kassen ist ein Erfassungsgrad von ca. einem Fünftel der Bevölkerung jedes Bundeslandes im studienrelevanten Altersbereich möglich⁴.

Die Krankenkassen halten Daten in der Regel nur für einen begrenzten zurückliegenden Zeitraum vor. Daher müssen für die langfristig angelegte Studie die Datensätze sukzessive erstellt werden. Eine in sich schlüssige Datenbasis für die langfristige Speicherung der Daten aller Studienteilnehmerinnen wurde erstellt. Hierzu werden in diese Datenbasis jährlich neue Datensätze aller Kassen integriert.

Als einzige externe Ergänzung für die GKV-Studienpopulation sind Angaben zur Todesursache erforderlich. Hierzu musste im Rahmen der MACH II eine Lösung gefunden werden. Das BIPS hat in enger Abstimmung mit dem EKR NRW, das über Informationen zu krebsbedingten Todesursachen verfügt, ein neues Konzept erstellt. Der hierfür notwendige Datenfluss erfolgt über mehrere Institutionen mit pseudonymisierten Daten. Für zwei überregionale große Krankenkassen konnte gezeigt werden, dass Datenfluss und Abgleiche qualitativ auf sehr hohem Niveau durchführbar sind, so dass für nahezu alle Verstorbenen der NRW-Teilpopulation der GKV-Versicherten die Todesursachen ergänzt werden konnten. Der Abgleich wurde mit einem probabilistischen („klassischen“) sowie einem deterministischen („alternativen“) Ansatz umgesetzt. Im „klassischen“ Verfahren werden pseudonymisierte Informationen zu Namen, Geburtsdatum, Geschlecht und Wohnort benötigt, beim „alternativen“ Ansatz lediglich Geschlecht, Geburtsdatum, Sterbedatum und Kreiskennziffer des Wohnortes. Das einfachere, „alternative“ Verfahren wird für die Anwendung in der Hauptstudie favorisiert, da hier eine bessere Aussicht besteht, mit einer größeren Anzahl von EKR zu kooperieren als bei dem komplexeren, „klassischen“ Verfahren. Einschränkend bleibt aber festzuhalten, dass dieses Vorgehen nicht flächendeckend für Deutschland umsetzbar sein wird, da bei einigen EKR die jeweilige Landesgesetzgebung keinen Abgleich oder

³ BIPS: Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH, Bremen.

⁴ In das Vorhaben wurden die Daten der DAK, TK, hkk, AOK Bremen und AOK Niedersachsen einbezogen.

eine Weitergabe von Daten zulässt oder aber die Todesursacheninformation nicht vorliegt.

Für den Fall, dass Todesursacheninformationen nicht aus den EKR bezogen werden können, wurde ein anderer Weg zur Bestimmung der Todesursache entwickelt: Die amtliche Todesursache selbst ist in den GKV-Daten zwar nicht enthalten, es finden sich allerdings in der Krankenhistorie der jeweiligen Personen vielfältige Informationen über Krankheitsstadien, die als vermutlich Todesursachen-spezifisch oder dem Tod vorausgehend interpretiert werden können. Dazu bekannte Vorhersagealgorithmen („Ansatz nach Gagnon“) aus der Literatur wurden auf die deutschen Verhältnisse angepasst und erfolgreich mit den zuvor genannten Referenzverfahren zur Todesursachenbestimmung verglichen. Sie können somit als Ersatz für andernorts nicht beschaffbare und fehlende Todesursachen in den GKV-Datensätzen herangezogen werden.

Modell GKV – Unterauftragnehmer SOCIUM⁵

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

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

Maßnahmen zur Kontrolle des Selbstselektionsbias - Korrekturfaktoren

Der Vergleich zwischen MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen erwies sich im Hinblick auf die Unterschiede in der Brustkrebsmortalität als verzerrt. In der Vergangenheit wurden statistische Verfahren entwickelt, mit denen eine unverzerrte Schätzung des Screening-Effektes, eine so genannte "kausale" Mortalitätsrate, berechnet werden kann. Das Prinzip besteht in der Korrektur (Ermittlung eines "Korrekturfaktors") für die in einem Screening beobachteten Brustkrebs-Mortalitätsraten für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen. Dabei werden "virtuelle" Teilnehmerinnen einer Vergleichsgruppe mit den wirklichen Teilnehmerinnen verglichen. Als geeig-

⁵ SOCIUM: Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik an der Universität Bremen

nete Vergleichsgruppe wurden hier alle Frauen aus der anspruchsberechtigten Altersgruppe der Zielbevölkerung unmittelbar vor Einführung des MSP gewählt. Konkret umfasste diese Vergleichsgruppe alle Frauen in der virtuell anspruchsberechtigten Bevölkerung *zum Stichtag* 01.01.2000. Diese Frauen wurden für fünf Jahre hinsichtlich einer erstmalig auftretenden Brustkrebserkrankung sowie Tod durch Brustkrebs nachverfolgt.

Die Studiengruppe der MSP-Teilnehmerinnen bestand hingegen aus Frauen, die am *Stichtag* 01.01.2006 im Alter 50 bis <70 Jahre waren und die in den Jahren 2006 bis 2008 erstmals am MSP teilgenommen hatten. Diese Gruppe war fallgenau bekannt, und jede einzelne Frau konnte im folgenden 5-Jahres-Zeitraum bezüglich eines nachfolgenden erstmalig auftretenden Brustkrebsfalls oder eines Todes durch Brustkrebs identifiziert werden. Für eine Abschätzung der Brustkrebssterberate unter den Nicht-Teilnehmerinnen fehlte allerdings das **Einladungsdatum** (wird zur Unterscheidung Teilnehmerin und Nicht-Teilnehmerin benötigt), das im deutschen MSP **nicht gespeichert** werden darf.⁶ Die Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen konnte deshalb nicht fallgenau bestimmt werden; es war nur eine Auswertung auf der Ebene aggregierter Daten möglich.

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

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

Maßnahmen zur Kontrolle des Selbstselektionsbias - Propensity Score Verfahren

Die Ungleichheit der Studiengruppen (Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen) in Bezug auf vorbestehende Erkrankungen, die mit dem Studienendpunkt "Tod durch Brustkrebs" verbunden sind, wird erschwert durch den weiteren Umstand, dass keine Angaben zum Einladungsdatum verfügbar sind: dieser relevante Einflussfaktor auf die MSP-Teilnahme kann daher nicht zeitscharf beobachtet werden, sondern muss durch sich annähernde Verfahren und Anpassungen der Analysen geschätzt werden.

⁶ Mit der zuletzt am 20.07.2017 geänderten und am 08.11.2017 in Kraft getretenen KFE-RL darf zukünftig das Einladungsdatum dauerhaft in den Zentralen Stellen gespeichert werden. Die technische Umsetzung in den beiden Screening-Softwareprogrammen erfolgt nach §32 Anlage 9.2 BMV-Ä alle zwei Jahre. Das Einladungsdatum wird somit turnusgemäß ab Mitte 2019 dauerhaft in den Zentralen Stellen gespeichert werden. Auf zurückliegende, bereits gelöschte Einladungsdaten hat die Änderung der KFE-RL keine Auswirkungen. D.h. es werden für die laufende Mortalitätsevaluation keine Einladungsdaten zur Verfügung stehen.

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

Vom BIPS wurde mit einem optimierten Analysedesign, das ein fiktives Einladungsdatum für Nicht-Teilnehmerinnen nutzte, durch ein Propensity Score Matching eine Balancierung der Studienpopulation und ein weitgehender Ausgleich des Selbstselektionsbias erreicht. Die Reduktion des Bias betrug dabei über 90 %.

Eine vergleichbare Analyse konnte für die Daten des SOCIUM bis zum Ende der MACH II nicht bestimmt werden, da die Verknüpfung der Krankenkassendaten mit den offiziellen Todesursachen aus administrativen Gründen noch nicht organisiert werden konnte.

Modell Klinische Krebsregister

In der MACH II wurde ein Datenfluss- und Datenschutzkonzept für die Einbindung der Daten klinischer Krebsregister entwickelt. Das Konzept stützt sich wesentlich auf das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) von 2013 und seine landesrechtlichen Umsetzungen sowie die sich dadurch eröffnenden neuen Möglichkeiten.

Im Verlauf des Projekts wurden drei Konzepte zum Datenfluss und Datenschutz entwickelt:

- Ein Vollkonzept basiert auf den erweiterten Möglichkeiten für prospektive Auswertungen, die sich durch die Umsetzung des KFRG ergeben (werden). Ziel ist hierbei die Verknüpfung der Daten klinischer Krebsregister mit den Daten der übrigen Datenhalter aus den anderen Modellen (epidemiologische Krebsregister und/oder Krankenkassen).
- Ein Minimalkonzept stellt eine Reduzierung des Vollkonzeptes dar. Die Datenbasis hierbei sind lediglich klinische Krebsregister, die mit den Daten des Mammographie-Screenings verknüpft wurden. Kerngedanke ist es, sich dabei auf faktisch anonyme Daten zu stützen.
- Im Voll- und Minimalkonzept wird der Abgleich zwischen klinischen Krebsregistern und Screening als durchgeführt vorausgesetzt (d.h. die für Auswertungen notwendige Unterscheidung zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen ist möglich).
 - Im Gegensatz dazu muss beim (dritten) Altdaten-Konzept dieser Abgleich (retrospektiv) zusätzlich durchgeführt werden. Dies erfordert bestimmte technische und datenschutzrechtliche Anpassungen, insbesondere die Einholung der jeweiligen landesspezifischen Genehmigungen sowie Softwareanpassungen. Deshalb wurde ein Konzept für eine einmalig durchzuführende Forschungsstudie mit Altdatenbeständen entwickelt. Die Vorlage des Vollkonzeptes bei der zuständigen Datenschutzbehörde BfDI (Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit) ließ keine wesentlichen Vorbehalte erkennen. Die im Rahmen von MACH I entwickelten Pseudonymisierungs- und Übermittlungsverfahren (entwickelt vom EKR NRW) wurden - zunächst nur konzeptionell - dazu angepasst.

Da in keinem der Bundesländer, die während der Machbarkeitsphase neue Landeskrebsregistergesetze bereits verabschiedet haben, in der Vergangenheit bereits eine flächendeckende klinische Krebsregistrierung etabliert worden war, konnte bis zum Ende der MACH II auch kein Prototypregister eingerichtet werden. Bundesländer mit langjährig etablierten klinischen Krebsregistern wiederum verfügten bis zum Ende der MACH II noch nicht über die im Zuge der Umsetzung des KFRG notwendigen neuen Landeskrebsregistergesetze.

Die Übersetzung des Verfahrens und die Anforderungen an die Server und die Datensicherung sind jedoch bereits formuliert worden.

Studie zur Strahlenexposition bei Mammographie

Zentrales Ziel der Begleitstudie zur Strahlenexposition in der MACH I war die Überprüfung der Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP für die Modellregion NRW. Hierzu wurde eine einheitliche, geräteunabhängige Methode zur Berechnung der Strahlenexposition definiert. Es wurde eine Datenbank für die Speicherung von Expositions- und Gerätedaten aufgebaut.

Die Erfassung der Strahlenexposition von kurativen Mammographien (also außerhalb des MSP) und Geräteparametern erfolgte bei 45 Betreibern in NRW. Die Dokumentation der Strahlenexposition war bei etwa einem Drittel der Betreiber von kurativen CR-Systemen (Speicherfolien) unvollständig, und CR-Systeme mit automatischer Dokumentation erwiesen sich häufig als fehleranfällig. Die digitalen DR-Systeme wiesen dagegen praktisch immer eine vollständige Dokumentation der Exposition auf. Die Gesamtdosis der einzelnen Geräte der kurativen Betreiber setzt sich aus vielen verschiedenen Faktoren zusammen. Dabei zeigte sich eine große Variabilität der Faktoren unter den einzelnen Betreibern. Neben strukturellen und betreiberspezifischen Einflussfaktoren waren dies die Art der Einrichtung, die Patientenklientel und Gerätefaktoren.

Daten aus dem MSP wurden flächendeckend vom Referenzzentrum Münster (Gesamt-NRW) herangezogen. Zur Verbesserung der Datenqualität im MSP wurde empfohlen, bei der Dokumentation im Datenerfassungs- und -verarbeitungsprogramm MaSc direkt eine Validierung der dokumentierten Werte zu etablieren sowie die eindeutige Identifizierung des Mammographiegerätes zu überarbeiten. Eine Zusammenführung der Expositionsdaten der einzelnen Betreiber (Mammographie-Einheiten) mit den gerätespezifischen Parametern war allerdings nur in Zusammenarbeit mit dem Münsteraner Referenzzentrum möglich, so dass bei einer Ausweitung über die Testregion hinaus hier eine dezentrale Infrastruktur notwendig wäre. Grundsätzlich ist die Ausweitung der Ermittlung der Strahlendosis auf alle MSP-Einheiten, die mit MaSc arbeiten (ca. 60 %), möglich. Aufgrund des zu erwartenden geringen Zusatznutzens bei gleichzeitig hohem Aufwand und Kosten wurde bisher aber darauf verzichtet.

Begleitstudien zum Grauen Screening

Ziel einer Begleitstudie zum Grauen Screening war es, kurativ abgerechnete Mammographien nach deren Indikation zu unterscheiden und von Screening-Mammographien

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

Schlussfolgerungen aus der Machbarkeitsphase

Mit den beiden Machbarkeitsstudien gelang es, datenschutzkonforme und praktikable Konzepte zur Zusammenführung von verfügbaren und relevanten Daten aus diversen Datenquellen zu entwickeln. Die Daten können in einer gemeinsamen Datenbank für das Monitoring und die Evaluation des MSP zur Verfügung gestellt werden. Dazu wurden neuartige IT-Lösungen entwickelt und umgesetzt.

Es war weiterhin möglich, mit Daten aus einem epidemiologischen Krebsregister ein Verfahren zur Ermittlung von aktuellen, für Deutschland bzw. einzelne Regionen geltende Korrekturfaktoren (Kompensation der Selbstselektion) zu entwickeln, das prinzipiell bei allen EKR mit vollzähliger Erfassung seit ca. dem Jahr 2000 eingesetzt werden kann.

Mit der erfolgreich umgesetzten Anreicherung des GKV-Datenbestands mit validen Angaben zu Todeszeitpunkt und Todesursache war es möglich, Analysen mit Krankenkassendaten bezüglich der Brustkrebssterblichkeit durchzuführen. Darüber hinaus erlaubt die im deutschen GKV-Datenbestand verfügbare Detailtiefe, individuelle Faktoren mit Einfluss auf die Selbstselektion der MSP-Teilnehmerinnen zu analysieren. Dabei konnten erstmals auch komplexe Propensity-Score-Verfahren für eine MSP-Evaluation eingesetzt werden, die eine Reduktion des Bias um über 90% bewirkten. Die Kontrolle des Selbstselektionsbias im Hinblick auf die Brustkrebs-Mortalität ist somit sowohl bei den Analysen auf der Basis von GKV-Daten wie auch für EKR-basierte Datensätze möglich.

Wegen des Fehlens der Todesursachen in den GKV-Daten wurde außerdem ein Ansatz entwickelt, der die Todesursachen indirekt aus den Abrechnungsdaten der Krankenkassen ausreichend zuverlässig bestimmt. Dieser Ansatz kann zukünftig in Gebieten eingesetzt werden, in denen kein Todesursachenabgleich mit epidemiologischen Krebsregistern durchgeführt werden kann.

Damit stehen empirisch begründete Verfahren zur quantitativen Abschätzung der Wirksamkeit des Mammographie-Screening-Programms zur Verfügung.

Durchführungskonzept für eine Hauptstudie

Der Forschungsnehmer hat auf Basis der Ergebnisse der Machbarkeitsstudien folgendes Durchführungskonzept vorgeschlagen: Grundsätzlich soll in der Hauptstudie eine Strategie der ‚konvergierenden Evidenzen‘ verfolgt werden. Es soll also nicht eine einzige Studie durchgeführt werden, sondern vielmehr anhand verschiedener Datensätze (epidemiologische und klinische Krebsregister, unterschiedliche Krankenkassen) unter Nutzung verschiedener, sich ergänzender Analyseverfahren die Auswirkungen des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität untersucht werden.

Allein mit den Datensätzen der bisher an den Machbarkeitsstudien beteiligten Einrichtungen – einige, teils überregional agierende Krankenkassen sowie das EKR NRW – können ca. 30% der anspruchsberechtigten Frauen erfasst werden. Eine Ergänzung mit Daten weiterer EKR, die vor allem den Vorteil der Anreicherung der GKV-Daten mit Daten zur Todesursache hätte, könnte diesen Prozentsatz weiter vergrößern und die eher urbane Population von NRW um Bevölkerungen aus vornehmlich ländlichen Regionen ergänzen. Für die ost- und süddeutschen Regionen wäre es wünschenswert, wenn Daten aus den flächendeckenden KKR mit in dieses Netzwerk eingebunden werden könnten. Dies würde außerdem weitere Wege eröffnen, um Todesfälle durch Brustkrebs in den GKV-Datensätzen für diese Regionen zusätzlich einzufügen. Das Konsortium der Auftragnehmer kam damit unter Würdigung aller Ergebnisse zu dem Schluss, dem Auftraggeber die Durchführung einer Hauptstudie mit guten Erfolgsaussichten zu empfehlen.

Eckpfeiler der Hauptstudie

Das Steuerungsgremium, dem u.a. die drei Finanziierer des Vorhabens angehören, hat sich unter Einbeziehung der Empfehlungen des das Steuerungsgremium beratenden Wissenschaftlichen Beirates in einer Sitzung im Dezember 2016 grundsätzlich für die Durchführung einer Hauptstudie ausgesprochen. Sie soll sich in zwei, vergabeteknisch separate Phasen gliedern.

Die Hauptstudie besteht inhaltlich aus den folgenden beiden Studientypen:

- Sogenannte prospektive Kohortenstudien (oder auch epidemiologische Beobachtungsstudien genannt) sind als Studientyp der Wahl für die Mortalitätsevaluation anzusehen. Vereinfacht dargestellt werden dabei die anspruchsberechtigten Frauen in Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen unterteilt und beobachtet, ob sich im Laufe der Zeit („prospektiv“) die Brustkrebssterblichkeit in beiden Gruppen unterscheidet. Dazu ist es nicht zwingend notwendig, alle anspruchsberechtigten Frauen zu erfassen. Es genügt, einzelne Regionen zum Vergleich heranzuziehen und zu prüfen, ob sich die Ergebnisse auf Gesamtdeutschland übertragen lassen. In der Hauptstudie werden hierzu epidemiologische Beobachtungsstudien sowohl auf Basis von epidemiologischen Krebsregisterdaten als auch von Krankenkassendaten durchgeführt.
- Diese reine Mortalitätsevaluation wird um Begleitstudien ergänzt, in denen weiterführende, für die Nutzen-Risiko-Bewertung relevante Fragestellungen, z.B. nach dem Einfluss des Screenings auf Art und Umfang der Therapie, untersucht werden.

In der ersten Phase der Hauptstudie (3 Jahre) sollen primär die in der Machbarkeitsphase technisch-organisatorisch entwickelten Modelle in einen Routinebetrieb überführt werden, so dass eine kontinuierliche Datensammlung und -haltung erfolgen kann. Hierzu wird das Modell EKR in NRW fortgeführt. Eine ursprünglich geplante Ausweitung des Modells EKR NRW auf weitere Regionen wie beispielsweise Niedersachsen wurde aufgrund erheblicher Unsicherheiten und Beschränkungen verworfen. Das Modell der gesetzlichen Krankenversicherungen wird von den Modellregionen aus der MACH I und II - soweit die Krankenkassen überregional agieren - auf Gesamt-Deutschland ausgeweitet. Daten folgender Krankenkassen werden hierbei einbezogen: DAK, TK, hkk, AOK Niedersachsen und Bremen sowie BARMER. Zur Erfassung von Daten aus klinischen Krebsregistern soll zunächst ein Konzept erarbeitet werden. Die konkrete Umsetzung ist erst für die zweite Phase der Hauptstudie geplant. Das Vorhaben zur ersten Phase der Hauptstudie startete am 01.01.2018 mit einer Laufzeit von drei Jahren.

In der ersten Phase sind Datenauswertungen nur in dem Umfang vorgesehen, wie sie für die Erfassung valider Datensätze erforderlich sind. Aufgrund der notwendigen langen Nachbeobachtungszeiträume bei Brustkrebserkrankungen ist mit konkreten Aussagen zur Reduzierung der Brustkrebsmortalität nicht vor 2022 zu rechnen. Die diesbezüglichen Auswertungen sollen in der zweiten Phase der Hauptstudie erfolgen.

Veränderungen der Erkrankungsraten und der Stadienverteilung der gefundenen Tumore können bereits jetzt den im Internet veröffentlichten Evaluationsberichten der Kooperationsgemeinschaft Mammographie⁷ sowie den Veröffentlichungen der epidemiologischen Krebsregister der Länder⁸ und des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut⁹ entnommen werden.

⁷ <http://fachservice.mammo-programm.de/publikationen-und-stellungnahmen>

⁸ <http://www.gekid.de/>

⁹ http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html