

Aus dem Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, MPH

---

Inanspruchnahme und Wirksamkeit von Maßnahmen der Früherkennung und Therapie  
onkologischer Erkrankungen - Analysen zu ausgewählten Krankheitsbildern basierend auf  
Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Gesundheitswissenschaften  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von

Freya Trautmann, Msc

aus Radebeul

Dresden, 2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Promotionskommission

## Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	1
1.1 Epidemiologie und Versorgung onkologischer Erkrankungen.....	1
1.2 Weiterentwicklung und Verbesserung der onkologischen Versorgung – Der Nationale Krebsplan.....	3
1.2.1 Einführung und Evaluation onkologischer Früherkennungsuntersuchungen.....	3
1.2.2 Zertifizierung onkologischer Versorgungseinrichtungen.....	6
1.3 Rolle der Versorgungsforschung in der Onkologie.....	8
1.4 Routinedaten in der onkologischen Versorgungsforschung.....	10
1.5 Ziel der Arbeit.....	12
2. Übersicht der Manuskripte.....	13
2.1. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity.....	14
2.2 Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care.....	23
3. Diskussion.....	31
3.1 Stärken und Limitationen der Studien.....	34
3.2 Ausblick.....	37
3.2.1 Evaluation von onkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen.....	37
3.2.2 Zertifizierung onkologischer Versorgungseinrichtungen.....	40
3.3.3 Verknüpfung primärer und sekundärer Datenquellen.....	42
3.4 Fazit.....	44
4. Zusammenfassung.....	46
5. Summary.....	50
Literaturverzeichnis.....	53
Eigenanteil.....	65
Weitere aus der Dissertation hervorgegangene Veröffentlichungen.....	66
Weitere Publikationen der Autorin im Fachgebiet Onkologie.....	67
Danksagung.....	69
Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	70
Erklärung über die Einhaltung rechtlicher Vorschriften.....	71

## Abkürzungsverzeichnis

95%CI	95%-Konfidenzintervall
AOK PLUS	Allgemeine Ortskrankenkasse für Sachsen und Thüringen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, erste Erhebungswelle
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
EDIUM	Ergebnisqualität bei Darmkrebs: Identifikation von Unterschieden und Maßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung
EVASca	Evaluation des Hautkrebscreenings bei AOK-Versicherten in Deutschland
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
NCI	National Cancer Institute
NMSC	Nonmelanoma skin cancer
NRW	Nordrhein-Westfalen
OR	Odds Ratio
Pertimo	Perspektiven einer multimodalen Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R0-Resektion	Vollständige operative Entfernung eines Tumors
PRO	Patient-reported Outcomes
ZEGV	Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

# 1. Hintergrund

## 1.1 Epidemiologie und Versorgung onkologischer Erkrankungen

Tumorerkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheitsbildern in Deutschland und im europäischen Raum. Allein im Jahr 2012 wurden in Europa mehr als 3,45 Millionen Neuerkrankungen diagnostiziert (Ferlay et al., 2013). In Deutschland ergab eine Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) 482.000 Neuerkrankungsfälle im Jahr 2013. Dabei sind am häufigsten die Lokalisationen Dickdarm und Enddarm (n=60.580), Lunge (n=53.500), Haut (n=21.410, malignes Melanom) sowie die Brustdrüse bei Frauen (n=71.640) und die Prostata bei Männern (n=59.620) betroffen. Weitaus höher ist die Zahl der Neuerkrankungen an nicht-melanozytären Hautkrebsformen, welche auf etwa 213.000 Fälle pro Jahr geschätzt wird. Aufgrund der geringen Sterblichkeit von etwa 0,35% wird diese Tumorentität jedoch in der Regel nicht in den epidemiologischen Maßzahlen zu Krebserkrankungen berücksichtigt (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016).

Beim Blick auf die absoluten Erkrankungszahlen zeigt sich ein Anstieg in der Häufigkeit von Krebserkrankungen. So erkranken heute fast doppelt so viele Menschen an Krebs wie Anfang der 1970er Jahre (Robert Koch-Institut, 2017), was sich zum einen auf technische und medizinische Weiterentwicklungen in Diagnostik und Früherkennung sowie Veränderungen des Lebensstils, aber maßgeblich auch auf eine steigende Lebenserwartung und die Altersstruktur in Deutschland zurückführen lässt. Letzteres wird dazu beitragen, dass sich dieser Trend auch in den kommenden Jahren weiter fortsetzen wird (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016; Rothgang und Unger, 2017).

Die Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt sich als äußerst komplex dar und erfordert eine multiprofessionelle, sektorenübergreifende, langfristige und abgestimmte Zusammenarbeit zahlreicher spezialisierter Fachkräfte aus medizinischen und nicht-medizinischen Bereichen. Multiprofessionelle Kooperationen sind daher in der ambulanten, stationären und rehabilitativen Versorgung unabdingbar (Glaeske, 2017).

Für die Betroffenen stellen die Symptome und die Verarbeitung der Erkrankung, aber auch die zahlreichen Therapiemöglichkeiten wie operative Eingriffe, Chemotherapien, Bestrahlungen oder Hormonbehandlungen eine große Belastung dar, wodurch die Lebensqualität langfristig durch die Erkrankung und die entsprechenden Behandlungen bestimmt wird (Smith et al., 2008; Trautmann und Hentschel et al., 2018). Die zunehmende Komplexität und Personalisierung von Behandlungsverfahren stellt hohe Anforderungen an die Kompetenz und die Mitarbeit der Betroffenen. Nicht selten stehen diese vor großen Herausforderungen in der Entscheidungsfindung (Ernstmann und Pfaff, 2017).

Auch wenn sich die Prognose onkologischer Erkrankungen in den vergangenen Jahrzehnten durch den medizinischen und technischen Fortschritt deutlich verbessert hat und die krebsbedingte Mortalität gesunken ist, überleben dennoch etwa 40% der Betroffenen die ersten fünf Jahre nach der Diagnose nicht. Dies zeigen die Daten des ZfKD aus dem Jahr 2013. Demnach betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland 66% bei Frauen und 61% bei Männern. Im selben Jahr lag die Zahl der krebsbedingten Todesfälle bei ca. 223.000 in Deutschland (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016).

Gemeinsam mit muskuloskelettalen Erkrankungen und Herz-Kreislaufkrankungen gehören maligne Tumorerkrankungen zu den drei Krankheitsgruppen, welche am stärksten zur Krankheitslast in Deutschland beitragen. Berechnungen der „Global Burden of Disease“-Studie zufolge lag die Summe der verlorenen gesunden Lebensjahre durch frühzeitige Mortalität und krankheitsbedingte Einschränkungen (behinderungsbereinigte Lebensjahre; „Disability Adjusted Life Years“) durch Tumorerkrankungen im Jahr 2010 in Deutschland bei rund 4,3 Millionen Jahren (Murray et al., 2012; Plass et al., 2014).

Durch die Weiterentwicklung von Therapiekonzepten und diagnostischer Verfahren, aber auch durch den demographisch bedingten Anstieg an Krankheitsfällen verursachen Tumorerkrankungen steigenden Kosten. Schätzungen der direkten Krankheitskosten für alle Neubildungen in Deutschland belaufen sich auf 23 Milliarden Euro im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt, 2017b). Hinzu kommt der gesamtwirtschaftliche Produktionsausfall durch den Verlust an Humankapital durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod sowie Kosten für Lohnfortzahlungen, Frühberentung und Pflege. Schätzungen aus dem Jahr 2008 gehen in Deutschland von 183.000 verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren bei Frauen sowie 309.000 Jahren bei Männern aus (Statistisches Bundesamt, 2017a). Eine populationsbasierte gesundheitsökonomische Analyse zu den Krankheitskosten bösartiger Neubildungen im Jahr 2009 ergab Kostenschätzungen zu Arbeitsausfällen durch temporäre bzw. permanente Arbeitsunfähigkeit oder frühzeitigen Tod der Erkrankten von rund 13,8 Milliarden Euro. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Arbeitsausfälle pflegender Angehöriger lagen die gesamten indirekten Kosten mit rund 20,3 Milliarden Euro sogar noch höher als die direkten Krankheitskosten von rund 14,9 Milliarden Euro (Luengo-Fernandez et al., 2013).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Tumorerkrankungen durch deren Häufigkeit, der Komplexität der Behandlung und der entstehenden direkten und indirekten Krankheitskosten das Gesundheitssystem vor wachsende Herausforderungen stellen. Zukünftig werden mehr Menschen von einer Krebserkrankung betroffen sein und auch länger mit diesen Erkrankungen leben, sodass auch eine langfristige, sektorenübergreifende

Versorgung der Betroffenen und Überlebenden sichergestellt werden muss. Hierzu bedarf es angemessener, wirksamer und ökonomisch vertretbarer Konzepte, Maßnahmen und Strategien.

## **1.2 Weiterentwicklung und Verbesserung der onkologischen Versorgung – Der Nationale Krebsplan**

Um den vorab beschriebenen aktuellen Herausforderungen in der Versorgung onkologischer Erkrankungen zu begegnen und die Qualität der Versorgung zu verbessern, wurden in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Maßnahmen getroffen und gesundheitspolitische Regelungen verabschiedet. Wegweisend ist dabei vor allem der Nationale Krebsplan, welcher 2008 durch das Bundesministerium für Gesundheit, die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), die Deutsche Krebshilfe (DKH) und die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren als Koordinierungs- und Kooperationsprogramm initiiert wurde. Das übergeordnete Ziel liegt dabei in der Verbesserung der Krebsfrüherkennung und der Organisation eines aufeinander abgestimmten, zielorientierten Vorgehens in der Versorgung von krebserkrankten Menschen in Deutschland sowie in der Senkung der Krebssterblichkeit und der Erhöhung der Lebensqualität Betroffener. Die Ziele umfassen dabei nicht nur kurative Interventionen, sondern auch Maßnahmen der Prävention, der Rehabilitation und der Palliativversorgung (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a).

Daraus resultierende Maßnahmen sind beispielsweise die Implementierung einheitlicher Qualitätsstandards durch die Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien, die Weiterentwicklung der Früherkennungsuntersuchungen von Darm- und Gebärmutterhalskrebs zu organisierten Programmen sowie die Bereitstellung qualitätsgesicherter und verständlicher Patienteninformationen zu Erkrankung und Behandlung mit dem Ziel der Stärkung der Patientenkompetenz und somit zur Unterstützung der partizipativen Entscheidungsfindung.

In der vorliegenden Dissertation werden Maßnahmen aus zwei Handlungsfeldern untersucht. Dabei geht es zum einen um Maßnahmen im Handlungsfeld eins „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“, zum anderen um Maßnahmen im Handlungsfeld zwei „Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“.

### **1.2.1 Einführung und Evaluation onkologischer Früherkennungsuntersuchungen**

Untersuchungen zur Früherkennung onkologischer Erkrankungen stellen eine bevölkerungsbezogene Maßnahme der Sekundärprävention dar. Ziel ist es, Personen mit einer Krebserkrankung im Frühstadium zu identifizieren. Dazu bedarf es einer präklinischen Phase

in ausreichender Länge („Sojourn Time“), in der die Erkrankung bzw. deren Vorstufe noch ohne Symptome, aber bereits erkennbar und behandelbar ist. Die Behandlung in der präklinischen Phase sollte dabei mit einer deutlich besseren Prognose einhergehen als in der sich daran anschließenden klinischen Phase, in der die Erkrankung durch entsprechende Symptomatiken und demnach ohne Früherkennungsuntersuchung diagnostizierbar wäre (Spix und Blettner, 2012).

Die Krebsfrüherkennung ist im Handlungsfeld eins des Nationalen Krebsplans „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“ verankert (Nationaler Krebsplan, 2011a). Ziele sind dabei unter anderem die Verbesserung von Teilnahmeraten und Informationsangeboten zur Teilnahme, die Entwicklung systematisch organisierter Screening-Programme sowie die Evaluation der Krebsfrüherkennungsprogramme.

In Deutschland haben gesetzlich versicherte Erwachsene einen festgeschriebenen Anspruch auf eine Reihe an Untersuchungen der Krebsfrüherkennung. Beispiele hierfür sind Früherkennungsuntersuchungen zu Brust-, Gebärmutterhals-, Darm-, Prostata- und Hautkrebs. Die Teilnahme ist dabei freiwillig (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016). Obwohl die Angebote der Krankenkassen zur Krebsfrüherkennung bei der Mehrheit der Bevölkerung bekannt sind, ist der Anteil der Personen, die eine Untersuchung in Anspruch nehmen, meist deutlich geringer. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ermittelte beispielsweise eine Inanspruchnahme in der Ganzkörperuntersuchung zur Früherkennung von Hautkrebs von 24,4% aller Anspruchsberechtigten. Gleichzeitig waren die Empfehlungen der Krankenkassen zur Teilnahme an Krebsfrüherkennungsprogrammen 82,2% der Befragten bekannt (Starker und Saß, 2013).

Da sich Früherkennungsuntersuchungen an beschwerdefreie Menschen richten, fordert der Nationale Krebsplan eine entsprechende Nutzevaluation. Die Wirksamkeit könnte in der Senkung der tumorbedingten Sterblichkeit sowie in einer Verschiebung der Tumorstadienverteilung hin zu einer erhöhten Inzidenz geringer Stadien nachweisbar sein (Nationaler Krebsplan, 2011a; Bundesministerium für Gesundheit, 2017a).

Für die meisten Früherkennungsuntersuchungen ist eine entsprechende Wirksamkeit allerdings bislang kaum gesichert. Einige Studien und systematische Übersichtsarbeiten zeigen zwar, dass die tumorspezifische Mortalität bei Brust- und Darmkrebs in Folge der Einführung flächendeckender Screeningprogramme gesenkt werden kann (Lauby-Secretan et al., 2015; Brenner et al., 2016; Nelson et al., 2016), jedoch benennen die Autoren auch einschlägige Limitationen wie beispielsweise fehlende Kontrollgruppen (Brenner et al., 2016) oder eine ungenügende Vergleichbarkeit dieser (Nelson et al., 2016). Gleichzeitig wird von einer verhältnismäßig hohen Zahl an Personen mit falsch-positiven Testergebnissen und

daraus resultierenden Überdiagnosen und psychischen Belastungen (Gøtzsche und Nielsen, 2011; Marckmann und in der Schmitten, 2014; Vermeer et al., 2017) sowie untersuchungsbedingten Komplikationen (Altenhofen, 2016; Vermeer et al., 2017) berichtet. Für Früherkennungsprogramme zu Prostatakrebs mittels der Untersuchung auf das prostataspezifische Antigen im Blut (PSA-Test) konnten bisher keine klinisch relevanten Effekte auf die Mortalität beobachtet werden (Ilic et al., 2011; Moyer, 2012; Ilic et al., 2018). Gleichzeitig geht das verwendete Testverfahren mit einer hohen Rate falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse einher (Ilic et al., 2011; Ilic et al., 2018) und ermöglicht keine Unterscheidung zwischen indolenten und aggressiven Tumoren, was zur Diagnose unauffälliger und beschwerdefreier Tumoren (Überdiagnose) und deren überflüssiger Behandlung (Überbehandlung) führt (Moyer, 2012).

Auch für die Früherkennungsprogramme zu Hautkrebs mittels Ganzkörperuntersuchung ist die Evidenzlage zur Wirksamkeit als unzureichend zu bewerten (Katalinic et al., 2015; Stang et al., 2016; Wernli et al., 2016). Eine Studie, welche die Effekte eines systematischen Screenings zum malignen Melanom in Schleswig-Holstein untersuchte, konnte zwar fünf Jahre nach dessen Einführung eine deutliche Senkung der melanombedingten Mortalität beobachten, jedoch basiert das Ergebnis auf aggregierten Registerdaten ohne eine direkte Kontrollgruppe und ohne die Berücksichtigung individueller Risikofaktoren, sodass die Ergebnisse keine kausalen Schlüsse auf den Nutzen des Melanomscreenings zulassen (Breitbart et al., 2012). Dennoch waren die Ergebnisse der Auslöser für die Einführung des flächendeckenden Screenings für Hautkrebs in Deutschland für gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren (Bundesministerium für Gesundheit, 2008). Bisher konnte die Wirksamkeit dieser Maßnahme jedoch nicht nachgewiesen werden. Die meisten Untersuchungen zu den Effekten der Einführung des flächendeckenden Screenings im Juli 2008 konnten zwar einen Anstieg der Inzidenz des malignen Melanoms (Boniol et al., 2015; Katalinic et al., 2015; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, 2016; Stang et al., 2018) und nicht-melanozytärer Hautkrebsformen (Eisemann et al., 2014; Stang et al., 2018) beobachten, jedoch keine Verringerung in der melanombedingten Mortalität (Boniol et al., 2015; Katalinic et al., 2015; Stang et al., 2018) oder eine Veränderung in der Verteilung der Erkrankungsstadien (Stang et al., 2018) feststellen. Hierbei bleibt zu berücksichtigen, dass diese Studien auf aggregierten Registerdaten bzw. Todesursachenstatistiken basieren, welche durch den fehlenden Bezug zum Individuum in ihrer Aussagekraft limitiert sind.

Aufgrund der ungenügenden Evidenzlage und fehlenden Wirksamkeitsnachweisen ist Deutschland bis heute das einzige Land weltweit, welches ein flächendeckendes Hautkrebscreening anbietet (Johnson et al., 2017).

### **1.2.2 Zertifizierung onkologischer Versorgungseinrichtungen**

Der Nationale Krebsplan fordert einheitliche Konzepte für die Zertifizierung von Versorgungseinrichtungen der Onkologie. Hierbei handelt es sich primär um ein Verfahren der Qualitätssicherung. Gegenstand einer Zertifizierung ist die Erfüllung einheitlicher, fachgebiets- und sektorenübergreifender Anforderungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität mit dem Ziel der Weiterentwicklung onkologischer Versorgungsstrukturen sowie der Verbesserung von Patientensicherheit und Behandlungsqualität (Nationaler Krebsplan, 2011b; Wesselmann et al., 2014). Die Ableitung entsprechender Indikatoren erfolgt auf Grundlage evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen und S3-Leitlinien aus dem Leitlinienprogramm Onkologie. Deren Erarbeitung orientiert sich an den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und basiert somit auf der systematischen Recherche und Bewertung wissenschaftlicher Studien. Gleichzeitig werden die Perspektiven aller an der Versorgung beteiligten Fachgruppen sowie der Betroffenen einbezogen, wobei die Abstimmung und Konsentierung formalen Regeln folgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2011).

In Deutschland existieren verschiedene Zertifizierungsverfahren für onkologische Behandlungseinrichtungen, welche unabhängig voneinander entwickelt wurden. Hervorzuheben ist dabei das Programm der DKG und der DKH, welches dem im Rahmen des Nationalen Krebsplans favorisierten dreistufigen Modell folgt (Nationaler Krebsplan, 2011b). Die Basis bilden hierbei Organkrebszentren, welche für die Versorgung von Tumorerkrankungen bestimmter Organe oder Organsysteme zertifiziert werden und die flächendeckende, wohnortnahe und qualitätsgesicherte Versorgung sicherstellen sollen. Der Zusammenschluss mehrerer Organkrebszentren unter einem Dach zu sogenannten Onkologischen Zentren bildet die zweite Stufe des Modells für die Zertifizierung von Netzwerken in der onkologischen Versorgung. Darüber hinaus können sich Einrichtungen als Onkologische Spitzenzentren zertifizieren lassen, wenn sie dieselben Anforderungen an die klinische Versorgung wie onkologische Zentren erfüllen und zusätzlich in der Forschung aktiv sind. Nach Erstzertifizierung müssen die Zentren im Rahmen jährlicher Audits die Einhaltung der entsprechenden Anforderungen nachweisen (Wesselmann et al., 2014; Kowalski und Wesselmann, 2016).

Darüber hinaus existieren in Deutschland weitere länderspezifische und länderübergreifende Zertifizierungsverfahren. Ein Beispiel auf Länderebene stellt die Zertifizierung von Brustzentren in Nordrhein-Westfalen (NRW) durch das Landesministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter dar. Da die Anforderungen des Verfahrens beinahe identisch mit jenen des Programms der DKG sind, werden in NRW zertifizierte Brustzentren ohne

erneute Prüfung ebenfalls durch die DKG anerkannt (ÄKzert, 2014). Weiterhin existiert das länderübergreifende Zertifizierungsprogramm der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Die in diesem Rahmen zertifizierten onkologischen Versorgungszentren müssen ebenfalls grundsätzliche strukturelle Anforderungen an die ambulante, stationäre, psychoonkologische und palliative Versorgung erfüllen und eine leitliniengerechte Versorgung nachweisen (DGHO, 2010). Ferner existieren Zertifizierungen, deren Ausrichtung zwar nicht primär auf onkologischen Erkrankungsbildern liegt, welche jedoch auf Behandlungsverfahren spezialisiert sind, die für verschiedene onkologische Erkrankungen von zentraler Bedeutung sind. Ein Beispiel hierfür ist die Zertifizierung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) für chirurgische Koloproktologie oder minimal-invasive Chirurgie (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2019). Die Zertifizierung erfolgt in allen Fällen auf freiwilliger Basis.

Die genauen Effekte von Behandlungen in zertifizierten Zentren auf die Wirksamkeit der Versorgung sind bislang kaum untersucht. Die wenigen bisher existierenden Studien lassen keine eindeutigen Schlüsse auf eine verbesserte Wirksamkeit oder eine erhöhte Versorgungsqualität der Behandlung in zertifizierten Zentren zu (Klaue, 2011; Keinki et al., 2016). Einzelne Studien konnten Assoziationen bezüglich einer verbesserten Überlebensrate bei Brustkrebs (Beckmann et al., 2011; Heil et al., 2012; Kreienberg et al., 2018) und Darmkrebs (Völkel et al., 2018) finden, in anderen Untersuchungen konnte hingegen kein Effekt beobachtet werden (Schrodi et al., 2015; Kampfenkel et al., 2016). Im Hinblick auf eine verbesserte Patientenorientierung (Weißflog et al., 2011), eine bessere Lebensqualität (Weißflog et al., 2012) sowie verbesserte Struktur- und Prozessqualitätsmerkmale (Kreienberg et al., 2012; Keinki et al., 2016) ist die Studienlage ebenfalls uneindeutig. In den USA konnte bereits gezeigt werden, dass die postoperative Mortalität in Krebszentren des National Cancer Institutes (NCI), welche sich durch besondere wissenschaftliche Expertise auszeichnen, signifikant geringer ist im Vergleich zu Kliniken ohne NCI-Status (Birkmeyer et al., 2005; Paulson et al., 2008). Die dort diskutierten Ursachen für die besseren Behandlungsergebnisse wie zum Beispiel multidisziplinäre Arbeitsweisen, Leitlinienadhärenz, eine hohe diagnosespezifische Fallzahl, das regelmäßige Praktizieren komplexer Operationsmethoden oder die Durchführung interdisziplinärer Tumorkonferenzen sind durchaus mit den zertifizierungsrelevanten Anforderungen in Deutschland vergleichbar.

Durch die in den meisten Studien vorliegenden methodischen Limitationen wie unzureichende Beobachtungszeiträume, fehlende Vergleichsgruppen, nicht repräsentative Auswahl an Behandlungszentren, unvollständige Datensätze sowie eine fehlende Adjustierung für personen- und diagnosebezogene Parameter (Kowalski et al., 2015; Keinki

et al., 2016; Kowalski et al., 2017) ist eine Beurteilung der Wirksamkeit basierend der aktuellen Studienlage nicht möglich. Andererseits assoziieren Patientinnen und Patienten eine bestehende Zertifizierung häufig mit einer besseren Versorgung und einem höheren Behandlungserfolg (Kowalski et al., 2012). Nicht zuletzt stellt die Zertifizierung für die Versorgungszentren häufig einen enormen administrativen und finanziellen Mehraufwand dar (Eberlein-Gonska et al., 2007; Beckmann et al., 2009; Weikert et al., 2011; M. Lux et al., 2014).

### **1.3 Rolle der Versorgungsforschung in der Onkologie**

Die Strukturen und Prozesse des Gesundheitssystems sind hochgradig komplex und geprägt von einer ständigen Dynamik. Im Kontext gesetzlicher, politischer, ökonomischer, demographischer, sozialer, technischer und medizinischer Einflüsse unterliegt das System sich ständig ändernden Rahmenbedingungen und daraus resultierenden Bedarfen und Anforderungen. Um eine anhaltend hohe Qualität, Wirksamkeit und Kosteneffizienz der Gesundheits- und Krankenversorgung sicherzustellen, aufrechtzuerhalten und zu verbessern, bedarf es passgenauer Lösungsmöglichkeiten und Strategien (Schrappe und Pfaff, 2017).

Interventionen und Maßnahmen, angestoßen beispielsweise durch den Nationalen Krebsplan, greifen in das Versorgungssystem ein und beeinflussen die Versorgungsstrukturen und -prozesse auf der bevölkerungsbezogenen Makro- und der organisationsbezogenen Mesoebene. Dies geschieht jedoch häufig ohne wissenschaftliche Begleitung. Erkenntnisse, inwiefern Behandlungsverfahren in einem immer komplexer werdenden Versorgungssystem auf individueller Ebene unter Alltagsbedingungen wirken, sind dabei häufig unzureichend. Einer möglichen Fehlentwicklung kann somit nicht frühzeitig entgegengewirkt werden. Gleichzeitig können positive Effekte nicht nachgewiesen und konsolidiert werden (Glaeske et al., 2009; Hoffmann et al., 2017). Die vorab beschriebene unzureichende Studienlage zur Wirksamkeit der Versorgung in zertifizierten onkologischen Zentren und zur Senkung der krebsbedingten Sterblichkeit durch Früherkennungsprogramme stellt im Kontext der onkologischen Versorgungsforschung keine Ausnahme dar. Die Untersuchungen der Auswirkungen von Eingriffen in das Versorgungssystem stellt die Wissenschaft dabei vor nicht unwesentliche Herausforderungen. Interventionen in der Versorgungslandschaft bestehen zumeist aus mehreren Komponenten, welche miteinander interagieren und in Abhängigkeit verschiedener externer Einflussfaktoren variieren können. Sie sind eingebettet in den komplexen Kontext der Gesundheitsversorgung mit einer Vielzahl

an schwer mess- und standardisierbaren Einflussfaktoren. In der Versorgungsforschung spricht man diesbezüglich von einer doppelten Komplexität (Farin et al., 2017).

Darüber hinaus ist es im onkologischen Versorgungskontext kaum möglich, Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eindeutig einer Fall- oder Kontrollgruppe zuzuordnen, da auf dem Behandlungsweg durch das Versorgungssystem ein Wechsel der Einrichtung keine Seltenheit ist. Während die Initialbehandlung häufig in hochspezialisierten onkologischen Spitzenzentren durchgeführt wird, finden Anschlussbehandlungen eher in weniger spezialisierten, wohnortnahen Behandlungszentren statt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit bestimmter Versorgungsmaßnahmen kommt erschwerend hinzu, dass Entscheidungen über Behandlungen häufig in anderen Settings getroffen werden als in jenen, wo die Behandlung erfolgt (Kowalski et al., 2017). Das häufig zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogene Outcome der Überlebenszeit liegt zumeist weit hinter der eigentlichen Behandlung und ist durch zahlreiche von der Krebstherapie unabhängige Faktoren nur bedingt auf die initiale Krebstherapie zurückführbar (Kowalski et al., 2015; Kowalski et al., 2017). Die hochkomplexen Behandlungsschemata lassen sich mit ihren professions- und sektorenübergreifenden Komponenten kaum vollständig erfassen und adäquat abbilden. Zudem haben individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, genetische Voraussetzungen sowie gesundheitliche Verhaltensweisen maßgeblichen Einfluss auf Behandlungsergebnis und Prognose und sind in ihrer Gänze kaum vollständig messbar (Farin et al., 2017). Hinzu kommt, dass untersuchte Behandlungsstandards und Technologien bei Studien mit einer langen Laufzeit beim Vorliegen der Studienergebnisse häufig schon überholt sind (Gøtzsche und Nielsen, 2011).

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Früherkennungsuntersuchungen sind mit einer Vielzahl an methodischen Herausforderungen wie Verzerrungen aufgrund einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes (Lead-Time Bias), Überdiagnosen (Length-Time Bias) sowie der häufig unzureichenden Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden konfrontiert (Enthaler und Sönnichsen, 2013). Die zumeist geforderten prospektiven randomisierten Studiendesigns sind nur mit einer immensen Fallzahl sinnvoll, insbesondere da es sich bei den in Deutschland angebotenen Früherkennungsuntersuchungen um flächendeckende, nicht-risikogruppenspezifische Angebote handelt, welche zur Diagnose verhältnismäßig seltener Erkrankungen dienen. So liegen die Inzidenzen in den zum Hautkrebscreening berechtigten Altersgruppen zwischen 12 (35 bis 39-Jährige) und 95 (über 85-Jährige) Fällen pro 100.000 Personen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018). Sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe bräuchten demnach mindestens mehrere 100.000 gesunde bzw. symptomlose Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Gleichzeitig müssten diese über Jahre

hinweg in der Studie verbleiben, um Krankheitsverläufe und Mortalität beider Gruppen miteinander vergleichen zu können (Halvorsen et al., 2018).

Nicht zuletzt aus diesen Gründen kommt Register- und Routedaten des Gesundheitswesens eine immer höhere Bedeutung bei der Beantwortung versorgungsrelevanter Fragestellungen zu (Glaeske et al., 2009; Ernstmann und Pfaff, 2017).

#### **1.4 Routedaten in der onkologischen Versorgungsforschung**

Um eine möglichst realitätsnahe Abbildung der Versorgungssituation sowie entsprechender Veränderungen in Folge versorgungsrelevanter Interventionen generieren zu können, bietet sich die Nutzung jener Daten an, welche direkt in der Routineversorgung erhoben werden. Dabei spielen Sekundärdaten, also Daten, die im Rahmen der Verwaltung, der Leistungserbringung oder der Kostenerstattung generiert werden, eine zentrale Rolle. Hierzu zählen beispielsweise Registerdaten, Daten der Krankenhausinformationssysteme sowie Daten der gesetzlichen Renten- und Unfallversicherung. Am gängigsten ist jedoch die Verwendung von Routedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), auf welche im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

Ursprünglich zu Abrechnungszwecken in sämtlichen Bereichen der medizinischen Versorgung erfasst, beinhalten Routedaten der GKV neben den Stammdaten der Versicherten auch einheitlich kodierte Diagnosen und Prozeduren der ambulanten und stationären Versorgung, Arzneimittelverordnungen, Heil- und Hilfsmittelverordnungen, Daten zur Arbeitsunfähigkeit sowie Informationen zu den einzelnen Leistungserbringern. Routedaten der GKV können somit das Versorgungsgeschehen sektorenübergreifend in voller Breite abbilden und dabei gleichzeitig die tatsächliche Versorgungssituation im Behandlungsalltag widerspiegeln (Swart et al., 2014; Hoffmann und Glaeske, 2017). Durch die standardisierte und mittels zertifizierter Softwarepakete gestützte Datengenerierung im Kontext der Abrechnung lassen sich mögliche Verzerrungen wie zum Beispiel durch Teilnahmeverweigerung (Participation Bias) oder ungenügendes Erinnerungsvermögen (Recall Bias) ausschließen (Matteucci Gothe und Buchberger, 2014). Zudem lassen die Daten auch Aussagen über Personengruppen zu, welche im Rahmen klassischer Befragungen schwer erreichbar sind wie beispielsweise Personen in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, mit seltenen Diagnosen, mit Multimorbidität oder ohne ausreichende Deutschkenntnisse (Ernstmann und Pfaff, 2017).

Je nach Perspektive sind Auswertungen auf den Ebenen der Bevölkerung (Makro-), der Organisationen und Leistungserbringer (Meso-) und des Individuums (Mikroebene) möglich.

Unter Berücksichtigung relevanter methodischer Konzepte (Wagner, 2014) ist die Bestimmung einer Population unter Risiko möglich, wodurch die Daten Schätzungen zu epidemiologischen Maßzahlen und relativer Inanspruchnahme erlauben (Hoffmann und Glaeske, 2017).

Der zeitliche und finanzielle Aufwand für die Datengenerierung ist auch bei größeren Populationen verhältnismäßig gering, da keine Personen rekrutiert werden müssen, wodurch die Daten zeitnah zur Verfügung stehen (Glaeske et al., 2009; Hoffmann und Glaeske, 2017).

Die Aussagekraft von GKV-Daten sind jedoch auch in mancher Hinsicht limitiert. Zunächst kann seitens der Wissenschaft kein Einfluss auf die Erhebung der Daten, die Qualität der Dokumentation und mögliche Unterbrechungen im Datenfluss genommen werden (Hoffmann et al., 2008). Durch den ursprünglich abweichenden Erhebungszweck enthalten Routinedaten meist nicht alle für die Fragestellung relevanten Daten bzw. nicht die benötigte Detailtiefe (Hoffmann und Glaeske, 2017). Klinische Informationen sind häufig nur unzureichend abgebildet, was die Missklassifikation von Diagnosen und Behandlungsendpunkten begünstigt (Swart et al., 2014). Zudem sind Lebensstilfaktoren sowie der sozioökonomische Status kaum aus den Daten ableitbar, wodurch eine Adjustierung für mögliche verhaltensbedingte Unterschiede zwischen Beobachtungsgruppen kaum möglich ist. In der Folge ist eine Fehlinterpretation der Ergebnisse sowie eine Über- oder Unterschätzung von Erkrankungshäufigkeiten möglich (Hoffmann und Glaeske, 2017).

Durch den Entstehungsprozess der Diagnosedaten und den ärztlichen Arbeitsprozess selbst, bei dem kodierte Diagnosen auch Verdachtsdiagnosen widerspiegeln können, sind einfache Diagnosenennungen nicht mit dem Vorhandensein einer Erkrankung gleichzusetzen. Systematische Fehler in der Identifikation von Krankheitsfällen können eine Ergebnisverzerrung zur Folge haben. Zur Absicherung der Validität gestellter Diagnosen sind Maßnahmen der internen Diagnosevalidierung entsprechend der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse zu treffen (Schubert und Köster, 2014).

Zudem unterstehen die Daten regelmäßigen Überarbeitungen der verschiedenen Klassifikationssysteme für Diagnosen, Prozeduren und Wirkstoffe sowie Gesetzesänderungen und Veränderungen in Abrechnungsmodalitäten. Hinzu kommen kassen-spezifische Verträge mit Behandlungseinrichtungen sowie individuelle Zusatzleistungen für Versicherte. Datensätze können hierfür häufig nicht bereinigt werden, sodass Faldefinitionen für entsprechende Zeiträume angepasst werden müssen und die Beurteilung von Trends limitiert ist (Swart et al., 2014).

Dennoch stellen Routinedaten der GKV ein enormes Potenzial für die Versorgungsforschung dar, weswegen deren Einsatz in den vergangenen zehn Jahren maßgeblich an Bedeutung und Akzeptanz im wissenschaftlichen Kontext gewonnen hat (Swart et al., 2014).

### **1.5 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit liegt in der Beschreibung der Inanspruchnahme und der Ermittlung der Wirksamkeit von Maßnahmen der Früherkennung und Behandlung ausgewählter onkologischer Krankheitsbilder zur Abschätzung eines patientenrelevanten Nutzens sowie zur Beurteilung relevanter Strategien der onkologischen Versorgung. Dabei liegt der Fokus zum einen auf der Inanspruchnahme und Wirksamkeit der Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung für gesetzlich Versicherte und zum anderen auf der Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung in zertifizierten Darmkrebszentren. Ziel ist es, zur Evidenzlage der onkologischen Versorgung beizutragen.

## 2. Übersicht der Manuskripte

**Trautmann F**, Meier F, Seidler A, Schmitt J

Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity.

British Journal of Dermatology (2016); 175(5):912-919.

Impact Factor: 4.706

**Trautmann F**, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J

Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care.

European Journal of Surgical Oncology (2018); 44(9): 1324-1330.

Impact Factor: 3.688

## **2.1. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity.**

Publiziert in:

British Journal of Dermatology (BJD)

2016 Journal Citation Report (Science Edition):

Journal Impact Factor: 4.706

Median Impact Factor in der Kategorie Dermatology: 1.708

Rang in der Kategorie: 5 von 63

Referenz:

Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. *British Journal of Dermatology* (2016); 175(5):912-919.

# Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity

F. Trautmann,<sup>1,2</sup> F. Meier,<sup>3</sup> A. Seidler<sup>4</sup> and J. Schmitt<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Evidence-Based Healthcare (ZEGV) and <sup>4</sup>Institute and Policlinic for Occupational and Social Medicine, Medical Faculty Carl Gustav Carus, TU Dresden, Germany

<sup>2</sup>National Center for Tumor Diseases (NCT), Partner Site Dresden and German Cancer Research Center (DKFZ), Dresden, Germany

<sup>3</sup>Department of Dermatology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

## Summary

### Correspondence

Freya Trautmann.

E-mail: Freya.Trautmann@uniklinikum-dresden.de

### Accepted for publication

3 May 2016

### Funding sources

This study was partially funded by 'Stiftung Hochschulmedizin'.

### Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/bjd.14758

**Background** In Germany a nationwide melanoma screening programme for adults aged  $\geq 35$  years was introduced in July 2008. Evidence on utilization and effects is limited.

**Objectives** To examine the uptake and effects of the German nationwide screening programme.

**Methods** This analysis is based on pseudonymized outpatient routine data of a German health insurance company covering data of  $> 2$  million individuals from Saxony for the years 2005–2012. Cases of melanoma and nonmelanoma skin cancer (NMSC) were identified using an algorithm based on the International Classification of Diseases, 10th Revision. Cross-sectional and longitudinal analyses were applied to determine the utilization of the screening programme and effects on skin cancer incidence and disease severity as a proxy for prognosis.

**Results** Overall, 38.0% of eligible persons ( $\geq 35$  years) were screened at least once between July 2008 and December 2012. The annual participation rate was 12.4%. Out of 533 393 persons screened, melanoma and NMSC were diagnosed in 0.3% and 2.5%, respectively. The 6-month melanoma incidence per 100 000 insured persons decreased from 12.8 before screening introduction (January to June 2008) to 10.2 after introduction (July to December 2008). NMSC incidence increased from 173.8 to 175.5 per 100 000. The numbers of screening participants receiving interferon alpha and/or being diagnosed with lymph node and/or distant metastasis (8.6%, 5.9%, 1.5%, respectively) were lower than in nonparticipants (11.2%, 8.5%, 3.5%). These differences were not significant.

**Conclusions** The results suggest that the introduction of a generic skin cancer screening programme in Germany was not associated with significant changes in incidence. No firm conclusions regarding the effects of skin cancer screening on prognosis can be drawn. Longer follow-up and linkage with clinical registry data are necessary to clarify the effect of screening participation on incidence and prognosis.

### What's already known about this topic?

- Evidence on the utilization and effects of the German nationwide screening programme for melanoma introduced in 2008 is limited.

### What does this study add?

- The annual participation rate was 12.4% among all eligible persons (age  $\geq 35$  years).
- No significant increase in melanoma incidence was found after introduction of the screening programme.
- Fewer patients with melanoma within the screening programme were diagnosed with metastasis and/or received interferon alpha treatment compared with patients never participating in the programme.

Skin cancer is one of the most frequently diagnosed malignant neoplasms in industrialized countries. In Germany, 18 in 100 000 persons were newly diagnosed with malignant melanoma in 2009.<sup>1</sup> According to the cancer registry of the German federal state of Saxony, the annual incidence of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in 2008/2009 was 110.2 per 100 000 in men and 75.4 per 100 000 in women.<sup>2</sup> Although survival rates with nonmetastatic skin cancer are not much lower than those in the general population,<sup>1,3-5</sup> the prognosis for melanoma,<sup>3,6</sup> as well as NMSC,<sup>5</sup> strongly depends on cancer stage at diagnosis.

As skin cancer remains a growing public health problem in which early diagnosis can probably improve prognosis,<sup>3,6</sup> cancer screening appears to be a suitable method of secondary prevention. In July 2008 a nationwide systematic skin cancer screening programme was introduced by the German Federal Ministry of Health,<sup>7</sup> aiming at reduction in morbidity, mortality and health expenditures.<sup>8,9</sup> The service, provided by dermatologists and general practitioners, is free of charge and available once every 2 years for all members of a statutory health insurance aged  $\geq 35$  years.<sup>7,8</sup>

The effectiveness and efficiency of generic skin cancer screening as performed in Germany have been the focus of many controversial debates.<sup>8,10-12</sup> The Federal Joint Committee, which is the supreme decision-making body in statutory healthcare in Germany, representing patients, physicians, hospitals and health insurers, recently published a report on the process evaluation of the skin cancer screening programme in Germany.<sup>13</sup> However, evidence on the effectiveness of the general skin cancer screening in Germany,<sup>8</sup> as well as similar projects in other countries,<sup>11,14-16</sup> is still scarce.

This study used administrative healthcare data of a large German statutory health insurer to address the following research questions. (i) What is the utilization of the German skin cancer screening programme in the federal state of Saxony? (ii) What is the incidence of skin cancer before and after the introduction of the screening programme in July 2008? (iii) How do disease severity and indicators of prognosis vary in patients with melanoma upon their participation in the skin cancer screening programme?

## Patients and methods

### Data source

The study is based on administrative data of AOK PLUS, a large statutory health insurance system covering approximately 51% of all inhabitants of the German federal state of Saxony. The data include pseudonymized information regarding diagnosis, medical procedures and drug prescriptions from outpatient care. The study cohort consisted of all persons insured

Table 1 Case definitions (internal case-validation methods)

Diagnosis	ICD code and respective case definition
Malignant melanoma of skin and other malignant neoplasms of skin (NMSC)	At least three records with ICD-10-GM code C43 (melanoma) or C44 (NMSC) within the entire period under observation, given that the last account had no diagnostic modifier 'excluded'; and at least one account with a diagnostic modifier 'confirmed'; and no respective account for at least two previous years
Secondary malignant neoplasm of lymph nodes. Secondary malignant neoplasm of other and unspecified sites	At least one account with ICD-10-GM code C77 or C79 concurrent with skin cancer diagnosis or later in time, including a diagnostic modifier 'confirmed'
Medication Interferon therapy	ATC code At least one record with ATC code L03AB concurrently or after skin cancer diagnosis
Procedures Skin cancer screening	Uniform Value Scale At least one record with Uniform Value Scale code 01745 or 01746

NMSC, nonmelanoma skin cancer; ICD-10-GM, International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical.

continuously from 1 January 2005 to 31 December 2012 or death ( $n = 2\,022\,467$ ).

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki,<sup>17</sup> and adheres to the principles of Good Epidemiological Practice and Good Practice in Secondary Data Analysis.<sup>18</sup>

### Case definitions

In routine care, the documentation of a diagnostic code does not necessarily indicate the presence of disease. We therefore applied internal case-validation methods to identify cases of skin cancer and procedures. The relevant codes used for identification are shown in Table 1.

To address research question (i), the skin cancer screening procedure was identified via the Uniform Value Scale ('Einheitlicher Bewertungsmaßstab'), referring to a register listing content, which was established for billing purposes and includes medical performances in outpatient statutory care.<sup>19,20</sup> Each deducted skin cancer screening procedure per insured person was observed as a single screening procedure. Although screening examinations for the same person might be related to each other we did not summarize screening procedures, as information within the data was insufficient.

To analyse research questions (ii) and (iii), cases of skin cancer were identified via ICD-10-GM codes (International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification),<sup>21,22</sup> using C43 for malignant melanoma and C44 for NMSC. Internal case validation was based on a respective diagnostic modifier 'confirmed', in combination with the respective diagnosis on at least three independent medical accounts within the whole time period from 2005 to 2012. Cases were defined as incident if the preliminary skin cancer-free time interval was  $\geq 2$  years.

Disease severity and prognosis in patients with melanoma, as stated in research question (iii), were investigated further. Involvement of lymph nodes and distant metastasis were used as a proxy for prognosis, as these factors are associated with higher stages of melanoma and are therefore associated with a poorer prognosis.<sup>3,23</sup> They are represented respectively by ICD-10-GM codes C77 and C79, which had to occur concurrently after melanoma diagnosis. Another indicator for disease severity was the prescription of interferon alpha treatment, which was determined by the respective Anatomical Therapeutic Chemical code 'L03AB', comprising the substance group of interferon.<sup>24</sup>

### Incidence estimation

To examine disease burden before and after introduction of the screening programme – research question (ii) – skin cancer incidence was estimated for each year separately. As only a limited time interval (2005–2012) was available, estimations of annual incidence might be biased. On the one hand, skin cancer incidence in early years of the period under observation (2008–2009) might be overestimated, as a lead time of

3 years (2005–2008) might be insufficient. On the other hand, skin cancer incidence in the later years (2010–2011) might be underestimated, as a lead time of 1 year for incident cases in 2011 might be insufficient to obtain a total of three medical accounts. Therefore, annual incidences were estimated using identical preceding and follow-up time intervals for each year under observation. Accordingly, the preliminary cancer-free lead time was set to 3 years and the follow-up period to 1 year.

Although the applied method might cause some misclassification of incident cases due to insufficient preliminary and follow-up time intervals, it represents an unbiased estimation regarding the time-dependent course of skin cancer incidence. To minimize this bias we assessed the amount of over- and underestimation. The incidence with the maximum possible cancer-free lead time of 6 years for the year 2011 was compared with the incidence estimation of 2011 with a cancer-free lead time of 3 years, corresponding to the available lead time for incidence estimations in 2008. Respectively, the amount of underestimation of incidence due to an insufficient follow-up period was assessed by comparing the incidence in the year 2008 using a maximum of 4 years of follow-up period and the incidence in 2008 with a follow-up period of 1 year. The respective factors of over- and underestimation were finally applied on the incidence rates of 2008–2011 based on identical lead and follow-up times to obtain preferably unbiased incidence estimations over the period of observation.

As the preceding time interval for incidence estimations in 2007 was only 2 years, the incidence estimation was furthermore corrected ('double corrected') by applying a factor taking into account the amount of overestimation caused by the shorter lead time. Incidence estimations for 2012 were not included, as the respective results were considerably lower than those of previous years (the available follow-up period was  $< 1$  year). Finally, all incidences were age standardized according to the European Standard Population provided by Eurostat.<sup>25</sup> To assess changes in incidence over time in more detail, we also observed incidence rates per half year in a further sensitivity analysis.

### Statistical analysis

Based on respective case definitions, the overall screening participation based on all members of the AOK PLUS was estimated, with all eligible persons (age  $\geq 35$  years) as the denominator. Furthermore, the annual participation rate was estimated based on the person-years of all eligible persons, as in 2008 there were only 6 months to participate while all other years had 12 months.

The disease severity of cases of melanoma was analysed independently of screening participation. Accordingly, the percentage of incident patients having metastasis and/or interferon alpha treatment at diagnosis or later was obtained for each year separately (2008–2012) to get an overview of the number of affected persons over time. The annual frequency was summarized as a weighted mean subsequently for each

group (screened vs. not screened) separately for interferon alpha treatment and metastasis:

$$\frac{[(\text{Percentage of patients with metastasis in 2008 among all melanoma cases in 2008} * \text{number of patients with metastasis in 2008}) + (\dots) + (\text{percentage of patients with metastasis in 2012 among all melanoma cases in 2012} * \text{number of patients with metastasis in 2012})]}{(\text{Total number of metastasis during 2008–2012})}$$

This approach was furthermore reviewed for sensitivity by exclusively including patients diagnosed with metastasis and/or receiving interferon alpha within the same quarter and/or within the first 6 months after diagnosis.

Statistical analysis was conducted using Stata version 12.1 (StataCorp, College Station, TX, U.S.A.).

### Results

In total, 2 022 467 insured persons were included in the analysis. The mean age of the study population was 46.5 years, and 53.6% were female (Table 2).

Overall, 833 600 screenings were conducted between 1 July 2008 and 31 December 2012. In total 533 393 persons were screened during this period, comprising 38.0% of all eligible persons (age ≥ 35 years, n = 1 404 482). On average 1 303 996 persons were eligible for screening every year, of whom on average 161 982 (12.4%) were screened annually. Screening participation based on all insured AOK PLUS members (n = 1 916 043) was 27.8% during the whole period of observation and 9.1% per year (with 1 779 765 insured persons per year on average).

After introduction of the programme the participation rate was 14.1% in women and 12.7% in men, and remained stable over time (Fig. 1). The screening participation was highest in the age group 60–69 years among women (15.7%) and 70–

79 years among men (15.5%) (Fig. 2). Further analysis revealed no differences in the participation rates among continuously insured persons and those not continuously insured. The screening programme was provided in almost equal amounts by dermatologists and general practitioners (Fig. 3). In total, 56.3% of all participants used one screening, 33.4% two screenings, 8.4% three screenings and 2.0% more than three screenings between July 2008 and December 2012 (Table S1; see Supporting Information). However, it is possible that several screening procedures per person might be related to the same indication. Of all screening participants,

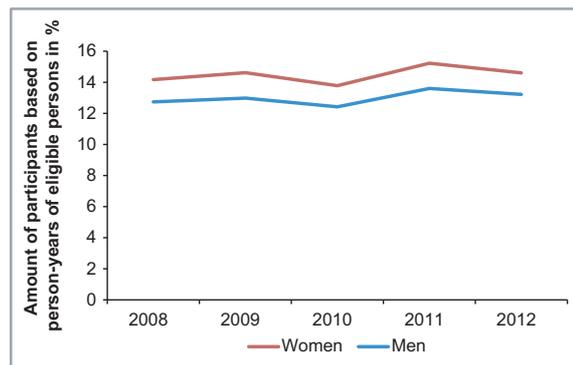


Fig 1. Screening participation over time by sex based on person-years eligible for screening (age ≥ 35 years).

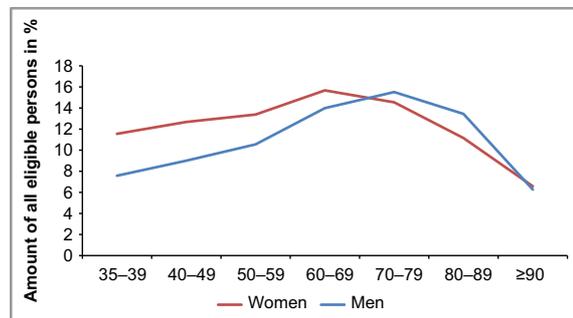


Fig 2. Screening participation in age groups (years) by sex.

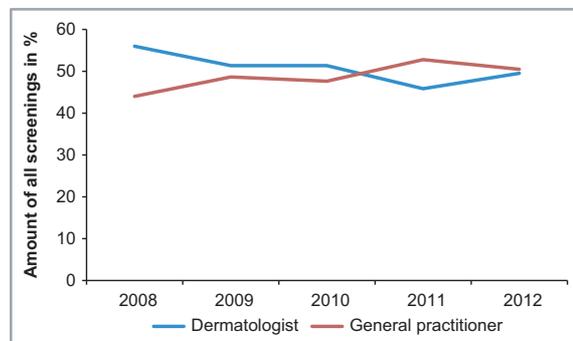


Fig 3. Medical professions providing skin cancer screening.

Table 2 Characteristics of the study population

	Population of AOK PLUS		Population of Saxony <sup>29</sup>	Population of Germany <sup>29</sup>
	n	%		
Total	2 022 467	100.0	4 056 799 (100.0%)	80 219 695 (100.0%)
Age (years) in 2005				
0–9	134 089	6.6	8.0%	8.6%
10–19	191 621	9.5	6.6%	9.9%
20–29	229 043	11.3	12.5%	12.1%
30–39	221 876	11.0	11.5%	11.8%
40–49	300 510	14.9	15.1%	16.6%
50–59	258 429	12.8	15.3%	14.5%
60–69	276 484	13.7	12.4%	11.1%
70–79	260 943	12.0	12.1%	10.1%
≥ 80	149 472	7.1	6.4%	5.3%
Mean ± SD	46.5 ± 23.4		45.8	43.3
Sex				
Female	1 083 266	53.6	51.3%	51.2%
Male	939 201	46.4	48.7%	48.8%

Table 3 Characteristics of patients with skin cancer

	Melanoma		Nonmelanoma skin cancer	
	n	%	n	%
Total	3504	100.0	30 791	100.0
Age (years)				
< 20	15	0.4	40	0.1
20–29	101	2.9	83	0.3
30–39	176	5.0	228	0.7
40–49	305	8.7	906	2.9
50–59	439	12.5	2346	7.6
60–69	647	18.5	5606	18.2
70–79	1084	30.9	11 308	36.7
≥ 80	737	21.0	10 274	33.4
Mean ± SD	66.2 ± 16.2		73.6 ± 11.8	
Sex				
Female	1787	51.0	16 191	52.6
Male	1717	49.0	14 600	47.4
Diagnosis in or after skin cancer screening	1668	47.6	13 535	44.0
Metastasis in lymph nodes	238	6.8	269	0.9
Metastases in other distant locations	83	2.4	76	0.2
Interferon alpha treatment	312	8.9	76	0.2

0.3% (n = 1668) were diagnosed with malignant melanoma and 2.5% (n = 13 535) with NMSC (Table 3).

Overall, 3504 incident cases with malignant melanoma and 30 791 incident cases with NMSC were identified during 2007–2012. The average age at diagnosis was 66.2 years for melanoma and 73.6 years for NMSC. Women were slightly less often affected by both melanoma (women 0.17%, men 0.18%) and NMSC (women 1.49%, men 1.55%), taking into account that the study population included a higher percentage of women (53.6%) than men. Overall, 47.6% of incident cases of melanoma (n = 1668) and 44.0% of cases of NMSC (n = 13 535) were diagnosed within the same quarter as the

first screening participation or later. Out of 3504 persons with melanoma 2453 were eligible for screening (age ≥ 35 years, diagnosed after July 2008) before diagnosis.

The amount of over- and underestimation for skin cancer incidence is depicted in Figure 4. For melanoma the incidence was overestimated by about 5% (insufficient lead time) and underestimated by about 8% (insufficient follow-up time), comprising an average deviation of +3% (8% underestimation – 5% overestimation) in each year. For NMSC, overestimation was 13% and underestimation about 20%, resulting in an average deviation of +7% (20% underestimation – 13% overestimation) for each year. The course of corrected age-standardized annual incidence for melanoma and NMSC over time is depicted in Figure 5.

The melanoma incidence per 100 000 insured persons ranged from 15.7 to 25.1 (mean 22.1), whereas NMSC incidence ranged from 128.0 to 169.4 (mean 158.2). For both entities there was an increase in 2008, the year in which the systematic screening programme was introduced. However, further analysis revealed that the 6-month incidence for melanoma before screening introduction (January to June 2008) was 12.8 per 100 000 insured persons [95% confidence interval (CI) 9.2–17.6]. After screening introduction (July to December 2008) the 6-month incidence was 10.2 per 100 000 insured persons (95% CI 7.2–14.4). For NMSC the 6-month incidence before the introduction was 86.5 per 100 000 insured persons (95% CI 78.7–95.5) and 87.8 per 100 000 insured persons (95% CI 79.8–96.5) afterwards.

Overall, there were no significant differences with regard to interferon alpha treatment and diagnosis of metastasis in lymph nodes and other distant sites in patients with melanoma who participated in the screening programme and those without screening participation (Fig. 6). Nevertheless, persons who were diagnosed within the screening programme or later in time were less often affected by metastasis, and fewer of those patients received interferon alpha treatment compared with cases of melanoma diagnosed outside of the screening

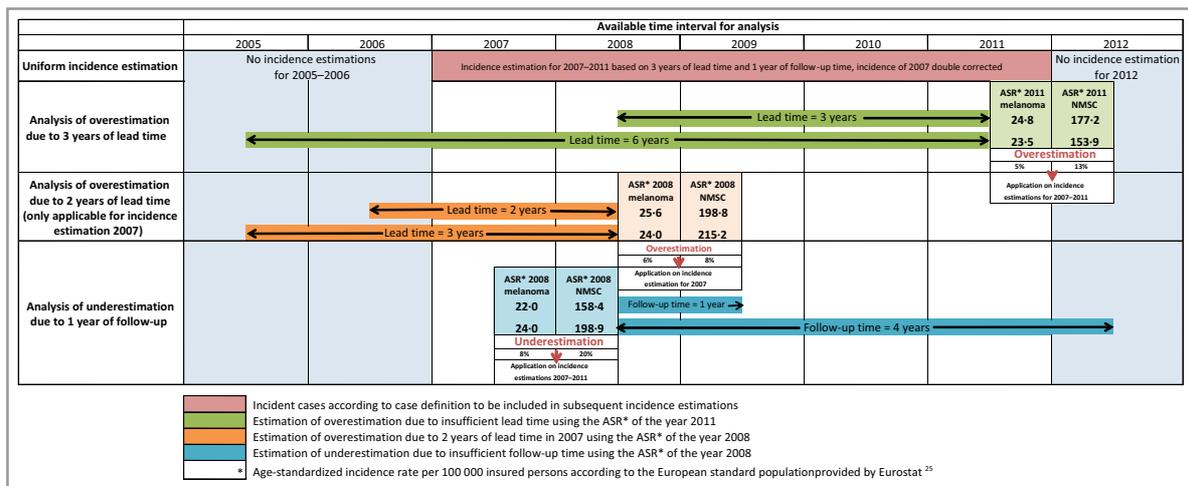


Fig 4. Assessment of over- and underestimation of incidence. NMSC, nonmelanoma skin cancer.

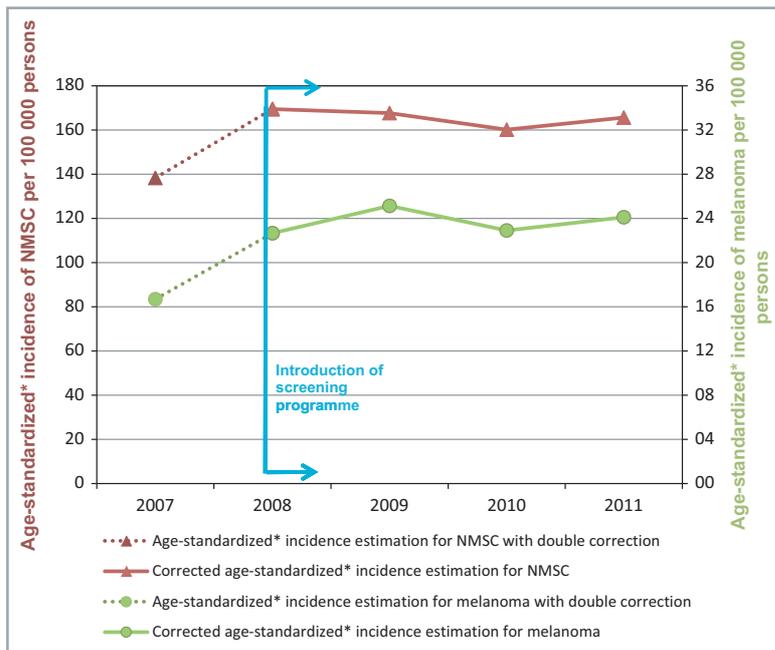


Fig 5. Age-standardized annual incidence for melanoma and nonmelanoma skin cancer (NMSC), applying estimated factors of over- and underestimation.

programme. The results remained stable including exclusively patients with melanoma with metastasis diagnosed in the same quarter as melanoma and/or within 6 months after melanoma diagnosis. As metastases were only a minor issue in patients with NMSC (Table 3), no differences were obtained with regard to screening participation.

## Discussion

This study describes the utilization of the generic German skin cancer screening programme for an overall period of 4-5 years. Secondary data-based analysis was conducted to obtain its effects on skin cancer incidence and melanoma severity (i.e. metastatic or progressed disease) as a proxy for prognosis.

The annual participation rate of 9.1% among all insured persons is marginally lower than in other observations from Germany based on the SCREEN project,<sup>9</sup> nationwide secondary health insurance data<sup>4</sup> and nationwide screening documentation.<sup>13</sup> However, these differences might be caused by differences in age distribution among the different populations. Nevertheless, the participation among different age groups, as well as the relationship among men and women, is well in line with the above-mentioned studies.<sup>4,9,13</sup> Skin cancer screening was provided equally by dermatologists and general practitioners, which was also seen in other studies.<sup>4</sup> However, as most patients with cancer suspicion screened by a general practitioner might have been referred to a dermatologist, actually more people were initially screened by a general practitioner.

Overall, 0.2% and 1.8% of all participants were diagnosed with melanoma and NMSC, respectively, within 1 year of screening participation. In accordance with previous studies,<sup>9,13</sup> the proportions of patients with melanoma and NMSC diagnosed within the same quarter as screening participation were 0.1% and 1.3%, respectively.

The estimated European age-standardized incidence for melanoma (22.1 per 100 000 insured persons) was considerably higher than incidence estimations based on cancer registries

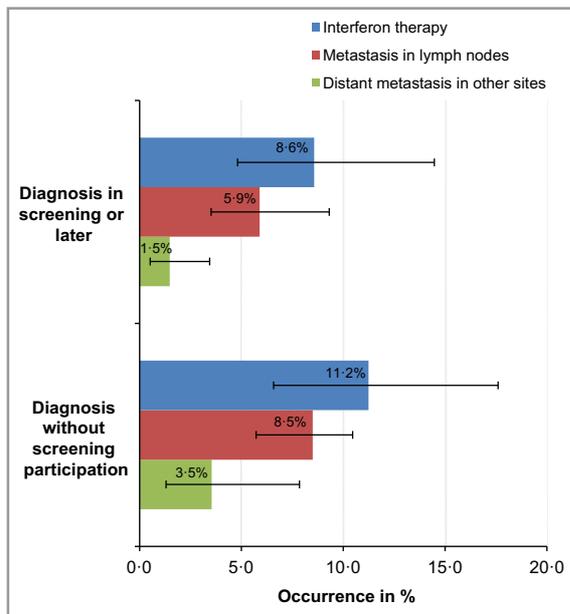


Fig 6. Proportion of patients with melanoma having interferon therapy and/or metastasis, including 95% confidence intervals.

from Germany<sup>1</sup> and Saxony.<sup>2</sup> The same holds true for the incidence of NMSC.<sup>2</sup> However, due to the applied correction method, the incidence rates are not comparable with registry data. A comparison with other data might also be limited by differences in underlying standard populations.

For both entities the incidence increased during 2007–2009. Our results correspond to findings from recent studies, which found that the incidences of melanoma<sup>1,4,13</sup> and NMSC<sup>4,13</sup> increased after introduction of the screening programme in 2008. However, it remains unclear whether the increase observed in our analysis can be attributed to the introduction of the screening programme, as the majority of cases were diagnosed in the first half-year of 2008, whereas the screening programme was introduced in the second half-year. This issue, so far, cannot be explained. Despite our large population, random variation cannot be excluded. Final conclusions on research question (ii) (incidence before vs. after the programme) are limited.

Previous studies found that melanomas diagnosed in the context of screening tend to be of lower thickness.<sup>9,26,27</sup> They are therefore less likely to have lymph nodes or distant locations involved and are also less likely to be treated with interferon alpha.<sup>23,28</sup> These results are well in line with our observations. However, there might be fundamental differences in health behaviour between the two groups compared. A healthy participant bias, as well as overdiagnosis bias, might explain some of the observed differences.

Our study is based on a large cohort with age and sex distribution corresponding to the overall population of Saxony and Germany.<sup>29</sup> The data collection was independent of patients' or physicians' willingness to participate, avoiding selection bias and missing values. As the data are coded instantly during medical visits, our data can be considered free of recall bias. Although only outpatient data were available for analysis, we believe that the data are sufficient for our purposes, as both skin cancer screening and skin cancer care are conducted mainly in outpatient settings. However, based on our data, we cannot measure further socioeconomic indicators. Therefore the representativeness of our study population on factors other than age and sex remains unknown. The time period available for analysis is insufficient to judge time trends in incidence reliably.

Recurrent melanomas are not unusual even 20 years after initial diagnosis, and are generally thinner and may have a better prognosis.<sup>30</sup> As former patients with skin cancer might be more likely to attend skin cancer screening than persons without former skin cancer, the prognosis might be biased towards a better result for screening participants, as cases of melanoma might be misclassified as incident cases due to insufficient lead time. However, we believe that this potential bias is small and may not explain the observed difference in prognosis among screening participants and nonparticipants. Also, a differentiation between melanoma screening-related cancers, interval cancers and cancers completely unrelated to screening participation is limited. However, this limitation also applied to the BQS report<sup>13</sup> and the SCREEN project.<sup>9</sup>

Our data confirm trends regarding the utilization of skin cancer screening in Germany. Due to major limitations the effect of skin cancer screening on the incidence and the prognosis of melanoma and NMSC could not be determined. A smaller proportion of patients with screening-related melanoma was diagnosed with metastasis and/or received interferon alpha treatment compared with patients with nonscreening-related melanoma, pointing out a potential benefit of screening participation. For meaningful evaluation longer time periods before and after screening implementation are required, along with detailed clinical information of cases of skin cancer. This would ideally be enabled by linkage of secondary data with clinical registry data.

## References

- 1 Kaatsch P, Spix C, Hentschel S *et al.* Cancer in Germany 2009/2010. Available at: [www.gekid.de/Doc/kid2014\\_english.pdf](http://www.gekid.de/Doc/kid2014_english.pdf) (last accessed 20 July 2016).
- 2 Anker M, Bartoszak B, Draheim S *et al.* Krebs in Sachsen. Inzidenz und Mortalität 2008–2009. Available at: [http://www.berlin.de/gkr/\\_assets/krebs\\_in\\_sachsen\\_2008\\_2009.pdf](http://www.berlin.de/gkr/_assets/krebs_in_sachsen_2008_2009.pdf) (last accessed 20 July 2016).
- 3 Eiseemann N, Jansen L, Holleczeck B *et al.* Up-to-date results on survival of patients with melanoma in Germany. *Br J Dermatol* 2012; **167**:606–12.
- 4 Grobe TG, Heller G, Szecsenyi J. BARMER GEK Arztreport. Available at: [https://www.aqua-institut.de/aqua/upload/CONTENT/Projekte/Gesundheitsberichterstattung/Barmer\\_Arztreport-2014.pdf](https://www.aqua-institut.de/aqua/upload/CONTENT/Projekte/Gesundheitsberichterstattung/Barmer_Arztreport-2014.pdf) (last accessed 20 July 2016).
- 5 Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; **344**:975–83.
- 6 Markovic SN, Erickson LA, Rao RD *et al.* Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**:364–80.
- 7 Bundesministerium für Gesundheit (German Ministry of Health). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. *BAnz* 2008; **37**:871.
- 8 Geller AC, Greinert R, Sinclair C *et al.* A nationwide population-based skin cancer screening in Germany: proceedings of the first meeting of the International Task Force on Skin Cancer Screening and Prevention (September 24 and 25, 2009). *Cancer Epidemiol* 2010; **34**:355–8.
- 9 Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S *et al.* Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 2012; **66**:201–11.
- 10 Becher H, Kuhn K, Hoffmann W *et al.* 'Einführung Hautkrebs Screening' – Letter to the Federal Ministry of Health. Available at: [http://dgepi.de/fileadmin/pdf/stellungnahmen/Hautkrebs-Screening\\_Schreiben\\_der\\_gmds\\_DGEpi\\_20-04-2008.pdf](http://dgepi.de/fileadmin/pdf/stellungnahmen/Hautkrebs-Screening_Schreiben_der_gmds_DGEpi_20-04-2008.pdf) (last accessed 20 July 2016).
- 11 Curiel-Lewandrowski C, Chen SC, Swetter SM. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep* 2012; **14**:458–67.
- 12 Choudhury K, Volkmer B, Greinert R *et al.* Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol* 2012; **167**(Suppl. 2):94–8.
- 13 Veit C, Lükken F, Melsheimer O. Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, Abschlussbericht 2009–2010. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Available at: <https://www.g-ba.de/>

## 8 Effects of the German skin cancer screening programme, F. Trautmann *et al.*

- downloads/17-98-3907/2015-03-11\_BQS\_HKS-Abschlussbericht-2009-2010.pdf (last accessed 20 July 2016).
- 14 Aitken JF, Elwood M, Baade PD *et al.* Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer* 2010; **126**:450–8.
  - 15 Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB *et al.* A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen* 2002; **9**:33–7.
  - 16 Terushkin V, Halpern AC. Melanoma early detection. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; **23**:481–500.
  - 17 World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; **310**:2191–4.
  - 18 Working Group for the Survey and Utilization of Secondary Data (AGENS). Good practice in secondary data analysis: revision after fundamental reworking. Available at: [http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final\\_ENG.pdf](http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final_ENG.pdf) (last accessed 20 July 2016).
  - 19 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch. Gesetzliche Krankenversicherung. Available at: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/\\_87.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_87.html) (last accessed 20 July 2016).
  - 20 National Association of Statutory Health Insurance Physicians of Germany (Kassenärztliche Bundesvereinigung). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Available at: <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm> (last accessed 20 July 2016).
  - 21 World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en> (last accessed 20 July 2016).
  - 22 German Institute of Medical Documentation and Information. ICD-10-WHO. Available at: <https://www.dimdi.de/static/en/klassi/icd-10-who/index.htm> (last accessed 20 July 2016).
  - 23 Consortium of Scientific Medical Compartment Companies. Malignes Melanom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-024OL.html> (last accessed 20 July 2016).
  - 24 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (last accessed 20 July 2016).
  - 25 Eurostat. Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's task force – 2013 edition. Available at: <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f> (last accessed 20 July 2016).
  - 26 Enthaler N, Sönnichsen A [Effectiveness of melanoma screening]. *Z Allg Med* 2013; **89**:215–20 (in German).
  - 27 Geller AC, Zhang Z, Sober AJ *et al.* The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985–1999. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:34–41.
  - 28 Markovic SN, Erickson LA, Rao RD *et al.* Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2007; **82**:490–513.
  - 29 Federal Statistical Offices of Germany. Database of the Census 2011. Available at: <https://ergebnisse.zensus2011.de> (last accessed 20 July 2016).
  - 30 Faries MB, Steen S, Ye X *et al.* Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *J Am Coll Surg* 2013; **217**:27–34.

### Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's website:

**Table S1.** Screenings and related cases of skin cancer.

## **2.2 Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care.**

Publiziert in:

European Journal of Surgical Oncology

2017 Journal Citation Report (Science Edition):

Journal Impact Factor: 3.688

Median Impact Factor in der Kategorie Oncology: 3.202

Rang in der Kategorie: 87 von 223

Referenz:

Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *European Journal of Surgical Oncology* (2018); 44(9): 1324-1330.



Contents lists available at ScienceDirect

## European Journal of Surgical Oncology

journal homepage: [www.ejso.com](http://www.ejso.com)

## Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care



Freya Trautmann<sup>a, b, 1</sup>, Christoph Reißfelder<sup>c, 1</sup>, Mathieu Pecqueux<sup>c</sup>, Jürgen Weitz<sup>c</sup>,  
Jochen Schmitt<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> National Center for Tumor Diseases (NCT), (partner Site) Dresden, University Hospital and Medical Faculty Carl Gustav Carus, TU Dresden and German Cancer Research Center (DKFZ), Fetscherstraße 74, 01307, Dresden, Germany

<sup>b</sup> Center for Evidence-based Healthcare (ZEGV), University Hospital and Medical Faculty Carl Gustav Carus, TU Dresden, Fetscherstraße 74, 01307, Dresden, Germany

<sup>c</sup> Department of Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital and Medical Faculty Carl Gustav Carus, TU Dresden, Fetscherstraße 74, 01307, Dresden, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 9 May 2018

Available online 17 May 2018

#### Keywords:

Colon cancer

Certification

Surgery

Quality of care

Routine data

Health services research

### ABSTRACT

**Background:** Colon cancer requires interdisciplinary care with quality of initial surgical treatment being a major prognostic factor. Implementation of quality standards based on structural and procedural indicators in routine care via certification (Germany) or accreditation (USA) is an established quality assurance method. However, evidence on effects is scarce. We undertook a population-based cohort study to investigate the effectiveness of colon cancer care in certified vs non-certified hospitals.

**Materials and methods:** We utilized data of a large statutory health insurance including in- and outpatient data from 2005 to 2015 of >2 million individuals from Saxony, Germany. Case definitions were based on diagnosis, medical procedures and prescriptions. Patients treated in certified hospitals (CH) were compared to patients treated in non-certified hospitals (NCH) using logistic and Cox regression models adjusting for relevant confounders concerning overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), 30-day mortality, recurrence, complications and second resections within 6 months after first resection (SR).

**Results:** Overall, 6186 patients with incident colon cancer undergoing surgery were identified (mean age 74.1 ± 11.0 years, 51.1% male) with 2120 (34.3%) patients treated in a CH. Confounder-adjusted regression models indicated positive effects in CH on OS (HR = 0.90, 95%CI: 0.83–0.97), DSS (HR = 0.71, 95%CI: 0.57–0.88), 30-day mortality (OR = 0.69, 95%CI: 0.55–0.87) and SR (OR = 0.51, 95%CI: 0.30–0.87). These results remained stable after adjustment for hospital volume. 30-day mortality in 2014 was 41% lower in CH (7.4%) compared to NCH (12.6%).

**Conclusions:** This study indicates that the implementation and assurance of evidence-based quality standards has substantial positive effects on various patient-relevant outcomes in colon cancer care.

© 2018 Elsevier Ltd, BASO ~ The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

**Abbreviations:** AIC, Akaike information criterion; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical code; CH, Certified hospital; DGAV, "Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie" (German Society for General and Visceral surgery); DKG, "Deutsche Krebsgesellschaft" (German Cancer Society); DSS, Disease-specific survival; EBM, "Einheitlicher Bewertungsmaßstab" (Uniform Value Scale); HR, Hazard Ratio; NCH, Non-certified hospital; OPS, "Operationen-und Prozedurenschlüssel" (German modification of the International Classification of Procedures in Medicine); OR, Odds Ratio; OS, Overall survival; PZN, pharmaceutical registration numbers; SR, second resections within 6 months after first resection; UICC, Union international contre le cancer; 95%CI, 95% confidence intervals.

\* Corresponding author. University Hospital and Medical Faculty Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307, Dresden, Germany.

E-mail address: [jochen.schmitt@uniklinikum-dresden.de](mailto:jochen.schmitt@uniklinikum-dresden.de) (J. Schmitt).

<sup>1</sup> Contributed equally.

### Introduction

Treatment of colon cancer – one of the most common cancers – is multimodal with complete resection being crucial for prognosis and survival [1,2]. To increase the quality of colorectal cancer, care a variety of quality measures such as minimum hospital and surgeon caseload, regulations regarding training and expertise of surgeons, decision making in interdisciplinary treatment conferences, the establishment of multidisciplinary teams and regular audits have been recommended [3–7].

Whilst high quality standards are prerequisites for treatment in some European countries, e.g. the UK, hospital accreditation in the

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.013>

0748-7983/© 2018 Elsevier Ltd, BASO ~ The Association for Cancer Surgery, and the European Society of Surgical Oncology. All rights reserved.

US (e.g. Cancer Program of the Commission on Cancer [8] or the National Cancer Institute Cancer Center Program [9]) and certification in Germany are main strategies to increase the quality of cancer care. Introduced in 2003 entity specific certification requests hospitals to meet specific structural and processual requirements based on evidence-based clinical guidelines [10] with respect to qualification, equipment as well as transsectoral, interdisciplinary and interprofessional collaboration. Compliance with defined quality standards is reviewed through annual audits [11,12]. Hospital certification is voluntary but encouraged by policy makers.

Despite medical and political recommendations to implement certification in oncological care, studies analyzing the effects of the German model of certification on treatment outcomes are scarce, especially for colon cancer. Studies are limited by the high risk of bias regarding the quality of data collection, differences in patient characteristics and missing information on methodological approaches. An independent evaluation of certification programs is therefore suggested [13].

We undertook a large cohort study using comprehensive health care data of a national statutory health insurance to assess the effects of certification on cancer care in hospitals treating colon cancer. We hypothesized that certification is associated with better survival, lower mortality and lower rates of recurrence, complications and second resections within 6 months past initial surgery.

## Materials and methods

We undertook a cohort study utilizing a health services research database of a large German statutory health insurance (AOK PLUS) covering approximately 2 million people living in the German federal state of Saxony [14]. The study population includes 51% of the general population in the study region [15] and is representative in terms of sex and age distribution with follow-up from January 2005 until December 2015 [16]. Pseudonymized data on inpatient care (diagnosis, medical procedures, treatment time), outpatient care (diagnoses, medical procedures, healthcare providers, and drug prescriptions) as well as individual patient-related data (age, sex, ZIP-code, date of death, date of leaving insurance) are documented on the patient level. Due to data protection guidelines hospitals are anonymized. To approximate hospital volume, the annual caseload of patients with colorectal cancer in the surgical department of the treating hospital was provided in quartiles by the data owner at the case-level.

To identify incident cases of colon cancer and events reliably we applied internal case validation methods following the national standards for Good Practice in Secondary Data Analysis [17]. Case definitions were based on the respective coding systems for diagnosis (ICD-10-GM), procedures (Uniform Value Scale (EBM); German modification of the International Classification of Procedures in Medicine (OPS)) and prescriptions (Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC); pharmaceutical registration numbers (PZN)) (Appendix A).

### Inclusion and exclusion criteria

The study cohort comprised continuously insured patients with an inpatient diagnosis of incident colon cancer (ICD-10-GM C18/C19 - malignant neoplasm of colon/rectosigmoid junction), which were undergoing surgery between January 2008 and December 2014 in a hospital located in the federal state of Saxony. Date of diagnosis was defined as the first hospital admission within the observation period. Disease severity following the UICC stages (*Union internationale contre le cancer*) was approximated using

information on the presence of distant metastasis and chemotherapy. For case definitions see Appendix A.

### Exposure

As the two major types of certification for colorectal cancer care we investigated the certification of the German Cancer Society (Deutsche Krebsgesellschaft, DKG) for colorectal cancer centers and the certification of the German Society for General and Visceral surgery (DGAV) for coloproctology and minimally invasive surgery. DGAV focuses primarily on surgical requirements, DKG primarily on multidisciplinary and procedural quality. DGAV certification was considered assuming that hospitals performing specific surgical colon procedures are representing an overall cancer care additionally. There are 54 hospitals in the federal state of Saxony with a surgical department. Of these, eight hospitals were DKG-certified, three hospitals were DGAV-certified and three hospitals were DKG- and DGAV-certified during the observational period.

Information on certification was available on the individual patient level with cases being considered as treated in a certified center if the hospital was already or became certified within the observational period. To assess the potential bias introduced, we conducted sensitivity analysis five (sensitivity analysis 5).

### Outcomes

Primary outcomes were overall, disease specific and recurrence-free survival time. Secondary outcomes were 30-day mortality, postoperative complications, tumor recurrence, and distant metastasis. Additionally, we investigated second resections within 6 months as a quality indicator for surgical procedures as repeated resections after hemicolectomy within 6 months are undesirable. Detailed outcome definitions are provided in Appendix A.

### Confounding and effect modification

Age at diagnosis (<60, 60–69, 70–79, ≥80 years), sex, other malignant neoplasms more than 12 months before or after colon cancer diagnosis (yes/no), multivisceral resection and participation in colorectal cancer screening before diagnosis (yes/no) as a proxy for health behavior were considered as confounders. We also considered the number (0–4) of specific comorbidities (hypertension, cardiovascular diseases, type 2 diabetes and renal insufficiency). Age at diagnosis, sex, disease severity and participation in colorectal cancer screening were also regarded as potential effect modifiers using interaction terms and stratified analysis.

### Data analysis

All analyses were conducted using Stata<sup>®</sup> version 14.2. Overall survival, disease specific survival, and recurrence-free survival were analyzed using log-rank tests, univariate and multivariate Cox regression models as well as Kaplan Meier estimates. The proportional hazards assumption was tested based on Schoenfeld residuals. If the proportional hazards assumption was violated, variables were included in the model as time varying covariates. Effect estimators were obtained as hazard ratios (HR) with corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Minimal follow-up was one year ("last patient in" 31st December 2014; end of period of observation 12/2015). All binary outcomes were analyzed applying chi-squared tests and logistic regression models obtaining odds ratios (OR) with 95%CI. When analyzing recurrence-free survival and recurrence rate, patients who died during the observation period without recurrence were excluded, since an association between death and progression of the disease cannot be excluded.

Confounding was analyzed for each outcome separately. Variables were considered as confounders if there was a statistically significant association with both the exposure (certification) and outcome and if the variable was not on the causal pathway between exposure and outcome [18]. Effect modification was explored by stratified analyses and inclusion of interaction terms in the regression models. To minimize residual confounding, further variables which were contributing to the model were additionally included in the regression models in case they led to a relevant change in the Akaike information criterion (AIC) of  $\geq 2\%$ . All statistical tests were two-sided and based on a significance level of 0.05.

#### Sensitivity analyses

As part of the first sensitivity analysis, annual patient caseload of patients with colorectal cancer in the surgical department of each hospital was included in the model (in quartiles). Hospital volume was not considered as a confounder in the main analysis as hospital volume is a condition for acquisition of certification and thus on the causal pathway from exposure to outcome. Additionally, two types of certification (DKG and/or DGAV) were considered separately (sensitivity analysis 2 and 3). We further explored the effect of excluding all patients, who ever suffered from other malignant neoplasms within the study period (sensitivity analysis 4). Furthermore, we estimated the effect of surgical treatment in certified hospitals on 30-day mortality for each year separately since patients, which were treated in hospitals before certification might introduce an underestimation of the true effects (sensitivity analysis 5). Using this methodology the effect estimators of the year 2014 can be considered free of bias.

#### Ethical approval, data protection regulation and source of funding

The study protocol was registered in the database “Versorgungsforschung Deutschland” [19]. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty, TU Dresden (EK-109032017). The entire study was conducted independently by the authors. No sponsors or funding sources were involved in the conduction of the study and the preparation of the manuscript.

#### Results

Fig. 1 details the study flowchart. Of 7546 patients undergoing surgery due to colon cancer, 6186 individuals (82%) were included in the study (Fig. 1). Overall, 2120 patients were undergoing surgery in a certified hospital (CH) (50.7% male, mean age 74.1 years), whereas 4066 patients were treated in a non-certified hospital (NCH) (51.3% male, mean age 74.1 years). Additional information on the study population is provided in Table 1.

#### Primary outcomes

Mortality was significantly lower in patients initially resected in CH (41.9% vs. 47.4%,  $p < 0.001$ ) (Table 1). Overall survival was significantly higher in patients treated in CH (unadjusted median survival time 5.8 years (2123 days) in CH vs 4.7 years (1712 days) in NCH;  $p = 0.0001$ ). The results were confirmed in Cox regression analysis (HR = 0.85, 95%CI: 0.79–0.92) and remained stable after adjustment for relevant confounders (HR = 0.90, 95%CI: 0.83–0.97).

Death due to colon cancer occurred less frequently in patients treated in CH (21.3%) vs NCH (26.2%) ( $p < 0.001$ ). Correspondingly, disease specific survival rates were substantially higher in CH (crude model: HR = 0.79, 95%CI: 0.71–0.89; confounder-adjusted

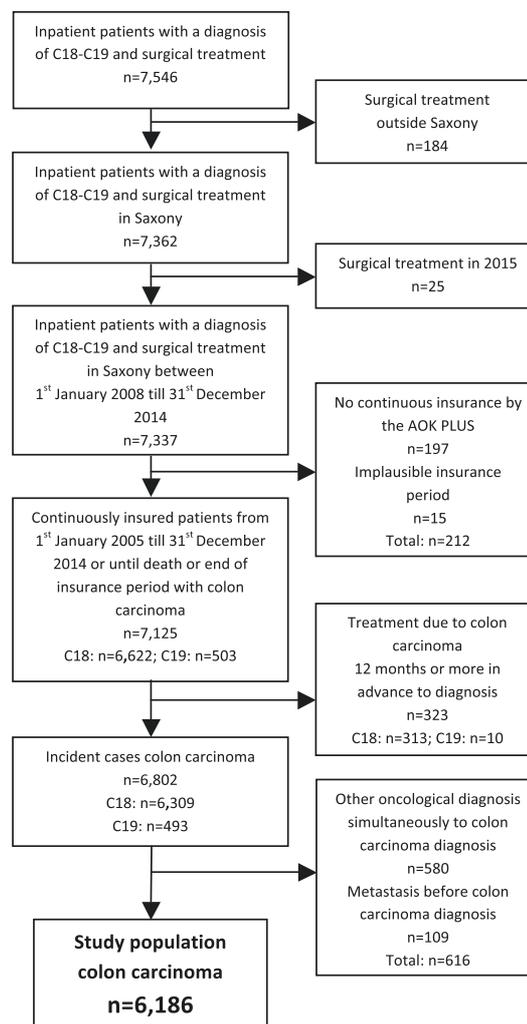


Fig. 1. Patient flow-chart.

model: HR = 0.71, 95%CI: 0.57–0.88). Although disease-specific survival was higher in each stratum of disease severity in CH, significant differences were only present for patients with low disease severity. Recurrence rates did not differ between exposure groups (10.9% in CH vs. 11.1% in NCH;  $p = 0.167$ ) (Table 1). No significant differences were observed for recurrence-free survival time (Table 2, Fig. 2).

#### Secondary outcomes

30-day mortality was significantly ( $p = 0.009$ ) lower in patients resected in CH (9.8%,  $n = 208$ ) compared to patients treated in NCH (12.0%,  $n = 489$ ). Results were robust in the different regression models and sensitivity analyses (crude OR = 0.80, 95%CI: 0.67–0.95, confounder-adjusted OR = 0.69, 95%CI: 0.55–0.87, volume-adjusted OR = 0.73, 95%CI: 0.57–0.94). Significant interaction of disease severity and certification was observed with significant differences present only in patients with low disease severity.

**Table 1**  
Characteristics of the study population.

	Certified		Non-certified		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Total</b>	2120	100.0	4066	100.0	6186	100.0
<b>Individual- and disease-related characteristics of study population</b>						
<b>Sex</b>						
male	1075	50.7	2085	51.3	3160	51.1
<b>Age at diagnosis</b>						
<60 years	224	10.6	448	11.0	672	10.9
60–69 years	382	18.0	692	17.0	1074	17.4
70–79 years	801	37.8	1536	37.8	2337	37.8
≥80 years	713	33.6	1390	34.2	2103	34.0
mean age in years (±SD), range	74.1 (±11.1), 24–99		74.1 (±11.0), 16–101		74.1 (±11.0), 16–101	
<b>Disease severity at diagnosis</b>						
low	1364	64.3	2415	59.4	3779	61.1
moderate	334	15.8	736	18.1	1070	17.3
advanced	422	19.9	915	22.5	1337	21.6
<b>Other malignant neoplasm not coexisting with colon cancer diagnosis</b>						
yes	184	8.7	266	6.5	450	7.3
<b>Number of prevalent comorbidities</b>						
0	259	12.2	468	11.5	727	11.8
1	590	27.8	1029	25.3	1619	26.2
2	674	31.8	1313	32.3	1987	32.1
3	451	21.3	943	23.2	1394	22.5
4	146	6.9	313	7.7	459	7.4
<b>Participation in colon cancer screening prior to colon cancer diagnosis</b>						
yes	1230	58.0	2070	50.9	3300	53.3
<b>Multivisceral resection techniques</b>						
yes	603	28.4	590	14.5	1193	19.3
<b>Outcome-related characteristics of study population</b>						
<b>Death during observational period</b>						
Total	888	41.9	1928	47.4	2816	45.5
<b>Death attributable to colon cancer (disease specific mortality)</b>						
yes	451	21.3	1064	26.2	1516	24.5
<b>30-day mortality</b>						
yes	208	9.8	489	12.0	697	11.3
<b>Recurrence during observational period</b>						
total	232	10.9	452	11.1	684	11.1
<b>Postoperative complications within 4 weeks after initial surgery</b>						
yes	614	29.0	1069	26.3	1683	27.2
<b>Second surgical procedure within 6 months</b>						
yes	18	0.8	66	1.6	84	1.4
<b>Occurrence of distant metastasis after initial surgery</b>						
yes	219	10.3	398	9.8	617	10.0

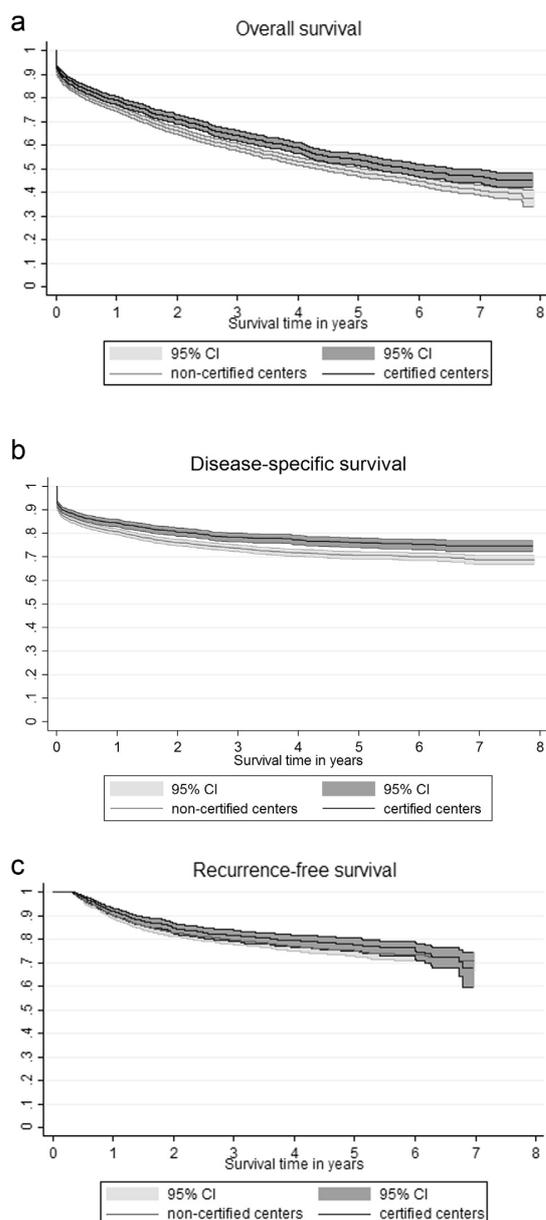
**Table 2**  
Results of univariate and multivariate regression analysis including n = 6186 patients.

	Crude		Adjusted I <sup>a</sup>		Adjusted II <sup>b</sup> (Sensitivity Analysis 1)	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
<b>Primary Outcomes</b>						
Overall survival	0.85	0.79–0.92	0.90	0.83–0.97	0.91	0.83–0.99
Disease-specific survival	0.79	0.71–0.89	0.71	0.57–0.88	0.75	0.60–0.93
Recurrence-free survival <sup>c</sup>	0.90	0.77–1.05	0.90	0.76–1.05	0.89	0.74–1.06
<b>Secondary outcomes</b>						
30-day mortality	0.80	0.67–0.95	0.69	0.55–0.87	0.73	0.57–0.94
Recurrence rate <sup>c</sup>	0.88	0.74–1.05	0.91	0.76–1.09	0.90	0.74–1.11
Postoperative complications	1.14	1.02–1.29	1.08	0.96–1.22	1.08	0.88–1.16
Second surgical procedure within 6 months	0.52	0.31–0.88	0.51	0.30–0.87	0.46	0.26–0.81
Rate of distant metastasis	1.06	0.89–1.26	1.08	0.90–1.30	1.09	0.88–1.34

<sup>a</sup> Variables for adjustment: Age at diagnosis (A), Sex (S), Disease severity (DS), Other malignant neoplasm coexisting with colon cancer diagnosis (OM), Number of prevalent comorbidities (CM), Multivisceral resection techniques (MR), Participation in colon cancer screening prior to colon cancer diagnosis (CCS). Italic variables were considered as time-varying covariates. **Primary outcomes adjusted for:** Disease-specific survival: A, S, DS, CM, CCS. Disease-specific survival: A, S, DS, CCS, Interaction DS\*Certification. Recurrence-free survival: A, S, DS, OM, CM, CCS.

<sup>b</sup> Sensitivity analysis 1: Additional adjustment for number of cases with colorectal cancer treated in the surgical department of the respective hospital per year in quartiles. **Secondary outcomes adjusted for:** 30-day mortality: A, S, DS, CCS, Interaction DS\*Certification. Rate of distant metastasis: DS, OM, CM, CCS. 1–5 year survival: A, DS, CCS. Postoperative complications: S, CM, MR, CCS. Recurrence rate: A, S, DS, OM, CM, CCS. Second surgical procedure within 6 months: A, S, DS.

<sup>c</sup> n = 3.760.



**Fig. 2.** Kaplan Meier Estimator for overall survival, disease-specific survival and recurrence-free survival.

The proportion of patients receiving a second resection within 6 months after first surgery in CH was half of that in NCH (certified: 0.8% vs. non-certified: 1.6%). These results remained after adjustment (crude OR = 0.52, 95%CI: 0.31–0.88, confounder-adjusted OR = 0.51, 95%CI: 0.30–0.87) and tended to be stronger if hospital volume was included into the model (OR = 0.46, 95%CI: 0.26–0.81). The crude risk for postoperative complications was higher in certified centers (crude OR = 1.143, 95%CI: 1.017–1.285). However, after adjusting for relevant confounders, in particular multivisceral resection techniques, no significant differences

remained (CH vs NCH OR = 1.08, 95%CI: 0.96–1.22). No differences were found in the relative frequencies of recurrence rates as well as the rate of distant metastasis (Table 2).

#### Sensitivity analysis

Sensitivity analyses confirmed the robustness of the study findings. Taking into account hospital volume all effect estimates remained stable (Table 2). The results generally remained stable if exclusively DKG certification was considered. When considering only DGAV certification, effects remained positive for most outcomes, but reached statistical significance only for disease-specific survival and 30-day mortality (Table 3). After exclusion of cases with coexisting extracolonic malignant neoplasms findings remained stable. There was a temporal trend demonstrating an increasing effect size over time with a more than 40% lower adjusted effect estimator for 30-day mortality in 2014, the year in which the potential bias due to the missing information on date of certification can be excluded, than the overall effect estimator for all years (Table 4). Whilst the 30-day mortality was varying tremendously in the years 2008 till 2011 due to potential misclassification of treatments in certified hospitals, the indicator stabilized in the following years in which misclassification was more unlikely.

#### Discussion

This study indicates that structured, evidence-based standards focusing on structural and procedural quality of healthcare provision in the inpatient setting have profound positive long-term effects on disease progression and survival in an unselected cohort of patients with colon cancer.

Our study revealed significant survival benefits for patients resected in certified cancer centers in terms of overall survival, disease-specific survival as well as 30-day mortality taking into account relevant differences in patient characteristics and hospital volume. Median overall survival time of patients being resected in a CH extended the median survival time of patients with resections in NCH by more than one year (411 days). Furthermore, second resections within 6 months were significantly less probable in patients with surgery in CH.

For disease-specific survival and 30-day mortality significant differences between CH and NCH were only present in patients with low disease severity. This group includes all patients without adjuvant/neoadjuvant chemotherapy and without occurrence of metastasis. Our results thus emphasize the major role of surgical resections in patients with less advanced disease in which a complete resection constitutes the prerequisite for prognosis.

Adjustment for hospital volume (sensitivity analysis 1) did not substantially change the effect estimates indicating that the positive effects of the quality standards applied were independent of the higher caseload in CH.

All observed treatment effects hold true for DKG-certified hospitals. For DGAV-certified hospitals significant effects remained for disease specific survival and 30-day mortality, only. The results indicate that successful long-term outcomes in colon cancer care are associated with further treatment-related factors in oncology extending a high quality surgical care.

Our results have highly relevant implications as they emphasize that surgical experience and hospital quality are associated with both, positive short- and long-term outcomes. Due to the data, however, we were not able to determine the relative importance of each component of the certification. Quality of surgery and perioperative care, however, seems to be of major importance in this respect, demonstrated by the significantly lower rates of 30-day mortality. Long-term outcomes such as overall survival are

**Table 3**  
Results of sensitivity analysis 2, 3 and 4.

	Sensitivity Analysis 2 (DKG)				Sensitivity Analysis 3 (DGAV)				Sensitivity Analysis 4 (no extracolonic malignant neoplasms)			
	Crude		Adjusted <sup>a</sup>		Crude		Adjusted <sup>a</sup>		Crude		Adjusted <sup>a</sup>	
	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI	HR	95%CI
<b>Primary outcomes</b>												
Overall survival	0.83	0.76–0.96	0.88	0.81–0.96	0.93	0.83–1.04	0.97	0.87–1.08	0.86	0.79–0.93	0.90	0.83–0.98
Disease-specific survival	0.77	0.68–0.87	0.76	0.61–0.96	0.88	0.75–1.02	0.72	0.52–0.99	0.81	0.72–0.90	0.72	0.58–0.89
Recurrence-free survival <sup>b</sup>	0.96	0.81–1.13	0.97	0.82–1.15	0.85	0.68–1.07	0.83	0.66–1.04	0.88	0.74–1.05	0.95	0.79–1.13
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
<b>Secondary outcomes</b>												
30-day mortality	0.79	0.66–0.96	0.74	0.58–0.95	0.84	0.66–1.07	0.68	0.48–0.97	0.81	0.68–0.96	0.70	0.55–0.88
Recurrence rate <sup>b</sup>	0.95	0.79–1.14	0.98	0.81–1.19	0.83	0.61–1.06	0.81	0.62–1.05	0.86	0.75–1.04	0.94	0.77–1.14
Postoperative complications	1.16	1.02–1.31	1.07	0.94–1.22	1.00	0.85–1.18	1.04	0.88–1.23	1.13	1.00–1.28	1.08	0.95–1.22
Second surgical procedure within 6 months	0.41	0.22–0.77	0.40	0.21–0.76	0.77	0.38–1.53	0.75	0.37–1.50	0.52	0.31–0.88	0.52	0.31–0.87
Rate of distant metastasis	1.06	0.88–1.28	1.07	0.88–1.31	1.03	0.81–1.31	1.00	0.77–1.29	1.04	0.86–1.27	1.13	0.92–1.38

Sensitivity analysis 2 Consideration of certification by the German Cancer Society (DKG) only. Sensitivity analysis 3 Consideration of certification by the German society for general and visceral surgery (DGAV) only. Sensitivity analysis 4 Exclusion of all patients with other malignant neoplasms before/after colon cancer treatment.

<sup>a</sup> See adjustment variables Table 2.

<sup>b</sup> Sensitivity analysis 2 & 3: n = 3760; Sensitivity analysis 4: n = 3482.

representative for high quality of care of the entire CH including surgery, and subsequent therapies such as chemo- and radiotherapy as well as respective professions. The observed survival benefits exceed by far results from other studies focusing on other colorectal cancer treatments such as innovative chemotherapy regimen [20,21] or targeted therapies [22].

So far, appropriate studies analyzing the effects of complex quality interventions in cancer care such as certification on treatment outcomes are scarce. For breast cancer some but not all studies found improved outcomes such as survival and prognosis [23–25]. Additionally, improvements in multidisciplinary teamwork and guideline implementation in favor of certified centers were observed [13]. The only comparable previous study on colorectal cancer [26] did not observe significant differences in survival related to hospital certification. This study, however, was limited by a short observation period, inclusion of non-surgical cases, and investigation of overall survival as the only outcome.

Our study confirms previous studies from the US showing that treatment in accredited cancer centers of the National Cancer Institute (NCI) is associated with significantly better short- and long-term survival [27–29], guideline concordance [30], lower costs and better patient-reported experiences [31]. The authors explain their findings by advanced surgeon training in colorectal surgical care, multidisciplinary care procedures, better adherence to treatment guidelines, high case-specific volume, repetition of technically complex procedures and timely surveillance for recurrence [27] as well as the implementation of regular

multidisciplinary treatment conferences, interdisciplinary collaboration and more preoperative imaging tests [28]. These procedural and structural quality measures are also crucial for the certifications investigated in our study [11,12].

*Strengths and limitations*

In contrast to previous studies which investigated selected cohorts [13] our study is based on a large representative sample from routine care with high representativeness to the general population [16]. Other strengths include the long observation period of 10 years and the investigation of incident cases. Data collection was independent of the patients' or physicians' willingness to participate preventing selection bias and missing values. Recall bias is considered to be absent since data are coded instantly during medical visits. Although we utilized data from in- and outpatient care no details regarding stage, histology and grading were available. We therefore derived the disease severity by the diagnosis of distant metastasis and the timing of chemotherapy. However, a clear distinction among stages was not possible. To consider potential differences in health-related behavior between patients treated in a certified vs. non-certified hospital we included participation in colon cancer screening prior to diagnosis in our analysis. The coarseness of the data might be the reason that no differences for recurrence-free survival and the rates for recurrence, distant metastasis and postoperative complications were observed.

**Table 4**  
Associations for 30-day mortality stratified by year of initial surgery (sensitivity analysis 5).

Year of surgery	Number of patients in % who died after resection in...		Crude		Adjusted <sup>a</sup>	
	group of certified hospitals	group of non-certified hospitals	OR	CI95%	OR	CI95%
2008	10.2	10.8	0.94	0.61–1.44	0.99	0.63–1.55
2009	10.4	12.8	0.79	0.52–1.22	0.81	0.52–1.26
2010	14.7	11.4	1.34	0.89–2.03	1.38	0.89–2.15
2011	8.4	11.9	0.67	0.42–1.08	0.65	0.40–1.07
2012	8.7	11.6	0.73	0.45–1.18	0.77	0.47–1.26
2013	8.5	13.3	0.61	0.37–0.99	0.64	0.39–1.05
2014	7.4	12.6	0.55	0.33–0.92	0.57	0.33–0.98
<b>Overall</b>			<b>0.80</b>	<b>0.67–0.95</b>	<b>0.83</b>	<b>0.69–0.99</b>

<sup>a</sup> Model adjusted by age at time of diagnosis, sex, disease severity and screening participation prior to diagnosis.

A limitation is the missing information on the exact date of hospital certification due to data protection requirements. Cases were considered to be treated in a CH if the hospital was already or became certified within the observation period. We believe that this is an adequate strategy, since hospitals planning to receive certification are likely to focus on quality of care even before actual certification is completed. Nevertheless, results of our sensitivity analysis indicate that the classification of hospitals as being certified or non-certified led to an underestimation of the true positive effects of this complex quality intervention.

## Conclusion

Our study indicates a high potential to increase survival and patient safety through the implementation and review of evidence-based quality measures in colon cancer care. The results are pointing at the high impact of the quality of surgery and peri-operative care by the significantly lower 30-day mortality rates. Quality standards of the entire certified center including multiple professions and treatment methods have been shown to extent usual cancer care with regard to overall and disease-specific survival. These findings are of substantial public health relevance as they offer a powerful strategy to decrease the burden of colon cancer throughout Europe and worldwide.

Despite the positive effects of initial treatment in a CH on the various outcomes investigated only one third of all patients with colon cancer were resected in certified centers in our study. In light of our findings, more patients need to get access to care in a certified cancer center to decrease the public health burden of colon cancer.

## Conflict of interest statement

None.

## Data statement

For reasons of data security, the underlying data are not available to be published with this manuscript.

## Acknowledgements

We thank the Saxony Compulsory Health Insurance AOK PLUS for the cooperation in data utilization for this project. Also, we would like to thank Mr. Christoph Kowalski for providing valuable information regarding the certification process as well as the applied methodology. Further, we thank Ms. Beate Brecht for database maintenance, data management and contributions on case definitions.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.05.013>.

## References

- [1] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490–502.
- [2] Cancer in Germany 2011/2012. Berlin. 10th edition. Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany; 2016.
- [3] Mroczkowski P, Kube R, Ptok H, Schmidt U, Hac S, Köckerling F, et al. Low-volume centre vs high-volume: the role of a quality assurance programme in colon cancer surgery. *Colorectal Dis* 2011;13:e276–83.
- [4] Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar;14(3). Cd005391.
- [5] Link KH, Coy P, Roitman M, Link C, Kornmann M, Staib L. Minimum volume discussion in the treatment of colon and rectal cancer: a review of the current status and relevance of surgeon and hospital volume regarding result quality and the impact on health economics. *Visc Med* 2017;33:140–7.
- [6] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Brista J, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128–37.
- [7] Barbas AS, Turley RS, Mantyh CR, Migaly J. Effect of surgeon specialization on long-term survival following colon cancer resection at an NCI-designated cancer center. *J Surg Oncol* 2012;106:219–23.
- [8] Commission on Cancer. Cancer program standards. Ensuring patient-centered care. 2012. Accessed on August 15, 2017 at, [www.facs.org/quality-programs/cancer/coc/standards](http://www.facs.org/quality-programs/cancer/coc/standards).
- [9] Office of Cancer Centers and National Cancer Institute. Cancer centers program. 2017. Accessed on August 15, 2017, at, <https://cancercenters.cancer.gov>.
- [10] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, AWMF Registrierungsnummer: 021–007OL. 2014. Accessed on August 01, 2017, at, [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/7.0.html](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/7.0.html).
- [11] Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, Seufferlein T, Post S. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:511–8.
- [12] Ziegler K, Risthaus F, Strupeit S. Certification of healthcare centres: taking stock. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014;108:313–9.
- [13] Keinki C, Ruetters D, Liebl P, Schroth S, Prött FJ, Micke O, et al. Is there evidence for better health care for cancer patients in certified centers? A systematic review. *J Public Health* 2016;24:351–61.
- [14] Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA* 2009;301:724–6.
- [15] Strukturdaten der AOK PLUS. Stand 30.06. 2014. Accessed on July 7 2017, at, [www.aokplus-online.de/fileadmin/user/Redakteur/Presse/Infothek/9\\_Satzung\\_Bilanzen/Strukturdaten\\_AOK\\_PLUS\\_-\\_Stand\\_30.06.2014.pdf](http://www.aokplus-online.de/fileadmin/user/Redakteur/Presse/Infothek/9_Satzung_Bilanzen/Strukturdaten_AOK_PLUS_-_Stand_30.06.2014.pdf).
- [16] Trautmann F, Schuler M, Schmitt J. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care: estimation of incidence, prevalence and survival for health services research. *Cancer Epidemiol* 2015;39:440–6.
- [17] Working Group for the Survey and Utilization of Secondary Data (AGENS). Good Practice in secondary data analysis: Revision after fundamental Reworking. 2012. Accessed on July 07, 2017, at, [www.dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final\\_ENG.pdf](http://www.dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final_ENG.pdf).
- [18] Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilki; 2008.
- [19] Datenbank versorgungsforschung Deutschland. 2017. Accessed on July 7, 2017, at, [www.versorgungsforschung-deutschland.de/show.php?pid=2773](http://www.versorgungsforschung-deutschland.de/show.php?pid=2773).
- [20] Burness CB, Duggan ST. Trifluridine/tipiracil: a review in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2016;76:1393–402.
- [21] Marschner N, Arnold D, Engel E, Hutzschenreuter U, Rauh J, Freier W, et al. Oxaliplatin-based first-line chemotherapy is associated with improved overall survival compared to first-line treatment with irinotecan-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer - results from a prospective cohort study. *Clin Epidemiol* 2015;7:295–303.
- [22] Dattatreya S. Metastatic colorectal cancer-prolonging overall survival with targeted therapies. *South Asian J Cancer* 2013;2:179–85.
- [23] Schrodi S, Tillack A, Niedostatek A, Werner C, Schubert-Fritschle G, Engel J. No survival benefit for patients with treatment in certified breast centers—a population-based evaluation of German cancer registry data. *Breast J* 2015;21:490–500.
- [24] Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S, et al. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie* 2011;34:362–7.
- [25] Heil J, Gondos A, Rauch G, Marmé F, Rom J, Golatta M, et al. Outcome analysis of patients with primary breast cancer initially treated at a certified academic breast unit. *Breast* 2012;21:303–8.
- [26] Kampfenkel T, Arning A, Heidinger O, Jürgens H, Koch R. Treatment of colorectal cancer in certified bowel cancer centers. A retrospective observational study with innovative data acquisition. *Onkologie* 2016;22:984–91.
- [27] Paulson EC, Mitra N, Sonnad S, Armstrong K, Wirtalla C, Kelz RR, et al. National Cancer Institute designation predicts improved outcomes in colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:675–86.
- [28] Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? *Cancer* 2005;103:435–41.
- [29] Friese CR, Earle CC, Silber JH, Aiken LH. Hospital characteristics, clinical severity, and outcomes for surgical oncology patients. *Surgery* 2010;147:602–9.
- [30] In H, Neville BA, Lipsitz SR, Corso KA, Weeks JC, Greenberg CC. The role of National Cancer Institute-designated cancer center status: observed variation in surgical care depends on the level of evidence. *Ann Surg* 2012;255:890–5.
- [31] Merkow RP, Chung JW, Paruch JL, Bentrem DJ, Bilimoria KY. Relationship between cancer center accreditation and performance on publicly reported quality measures. *Ann Surg* 2014;259:1091–7.

### **3. Diskussion**

In den vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Inanspruchnahme von Maßnahmen der Früherkennung und der Therapie onkologischer Erkrankungen unter Nutzung von Routinedaten der GKV sehr gut beschrieben und deren Wirksamkeit durch die Anwendung der Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Versorgungsforschung zumindest teilweise bewertet werden kann. Somit schafft die Arbeit zusätzliche Evidenz für notwendige Anpassungen des Gesundheitssystems.

Diese kumulative Dissertation umfasst zwei ausgewählte Beispiele der onkologischen Versorgungsforschung. Im ersten Teil wurde die Inanspruchnahme und die Wirksamkeit des Hautkrebsscreenings für gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren untersucht. Im Teil zwei wurde die Wirksamkeit der chirurgischen Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren analysiert. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen dabei drei der häufigsten Tumorentitäten in Deutschland: Das maligne Melanom und nicht-melanozytärer Hautkrebs (Teil eins) sowie das Kolonkarzinom (Teil zwei). Grundlage beider Analysen waren Routinedaten der AOK PLUS für alle sächsischen Versicherten der Jahre 2005 bis 2012 (Teil eins) bzw. bis 2015 (Teil zwei).

Im Rahmen der Untersuchungen zum Hautkrebsscreening war eine Beschreibung der Inanspruchnahme sowohl im Zeitverlauf als auch stratifiziert nach Alter und Geschlecht sehr gut möglich. Die Belastbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit des flächendeckenden Screenings war jedoch limitiert. Sowohl für das maligne Melanom als auch für nicht-melanozytären Hautkrebs konnte ein Inzidenzanstieg in den Jahren 2007 bis 2009 beobachtet werden. Dennoch ist unklar, ob die erhöhte Anzahl an Neuerkrankungsfällen auf die Einführung des Screenings vom Juli 2008 zurückzuführen ist, da bereits im ersten Halbjahr 2008 die Inzidenz des malignen Melanoms höher lag als im Halbjahr nach der Einführung. Die Neuerkrankungsraten blieben trotz Berücksichtigung einer möglichen Über- und Unterschätzung durch Links- bzw. Rechtszensierung der Daten robust (Trautmann et al., 2016). Die Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zu bisherigen Beobachtungen, welche auf epidemiologischen Krebsregisterdaten basieren (Breitbart et al., 2012; Robert Koch-Institut, 2017; Gemeinsames Krebsregister, 2016), sowie der Evaluation des Hautkrebsscreenings im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Veit et al., 2015). Zu berücksichtigen ist dabei die Tatsache, dass die AOK PLUS bereits seit den 1990er Jahren einen Hautcheck ähnlich dem heutigen Hautkrebsscreening für Versicherte ab 14 Jahren anbietet (Schmitt et al., 2011), was zu einer im Vergleich zur Gesamtbevölkerung höheren Detektions- und somit Inzidenzrate bereits vor Einführung des

Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 geführt haben könnte. Zudem ist die Vergleichbarkeit zwischen der beobachteten Inzidenzrate von nicht-melanozytärem Hautkrebs und registerdatenbasierten Neuerkrankungsraten nicht ausreichend gegeben, da diese Tumorentität durch die Krebsregister unterschiedlich vollständig erfasst wird, sodass sich langfristige Trends nicht ausreichend beurteilen lassen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016).

Die Daten deuteten weiterhin auf eine bessere Prognose bei im Screening diagnostizierten Melanomfällen hin. Mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch potenzielle Überdiagnosen sowie die Missklassifikation rezidivierender Melanome im Screening konnten ebenso wenig ausgeschlossen werden wie ein Healthy Screenee Bias. Belastbare Schlussfolgerungen bezüglich einer verbesserten Prognose durch Screeningteilnahme waren im Rahmen dieser Analyse daher nicht möglich. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass Nachweise über die Wirksamkeit des Hautkrebsscreenings im Sinne einer Senkung der melanombedingten Mortalität auch unter Nutzung anderer Datenquellen und anderer Studiendesigns bis heute nicht erbracht wurden (Wernli et al., 2016; Johnson et al., 2017; Kaiser et al., 2018; Stang et al., 2018). Auch die durch den G-BA in Auftrag gegebene und durch den Nationalen Krebsplan geforderte Evaluation des Hautkrebsscreenings konnte hierzu keine Erkenntnisse liefern (Veit et al., 2015).

Die Analysen zur Wirksamkeit des Hautkrebsscreenings basierend auf GKV-Routinedaten sind bisher einmalig, wenngleich eine relevante Erkenntnis der Untersuchung darin lag, dass die Aussagekraft der verfügbaren Daten zur Beantwortung der Fragestellungen limitiert ist.

In der Analyse zur Wirksamkeit der chirurgischen Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren konnte gezeigt werden, dass die Einführung evidenzbasierter Maßnahmen zur Verbesserung von Struktur- und Prozessqualität in der Versorgung des Kolonkarzinoms signifikant positive Auswirkungen auf Prognose und Patientensicherheit hat (Trautmann et al., 2018). Insgesamt erhielten 34,3% der Fälle (n=2.120) die chirurgische Initialbehandlung in zertifizierten Zentren. Hierbei zeigte sich eine um durchschnittlich 13,5 Monate höhere Überlebenszeit bei im zertifizierten Setting operierten Fällen. Die Überlebenszeit war auch nach Adjustierung für relevante Confounder wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsschwere signifikant höher im Vergleich zu Initialresektionen, welche in nicht zertifizierten Krankenhäusern durchgeführt wurden. Dieser Effekt bestand sowohl für die Gesamtüberlebenszeit, die erkrankungsspezifische Überlebenszeit als auch die 30-Tage-Mortalität. Darüber hinaus war in zertifizierten Darmkrebszentren die chirurgische Nachbehandlungsrate um 50% geringer. Unterschiede in der rezidivfreien Überlebenszeit

sowie in Komplikations- und Fernmetastasierungsraten konnten hingegen nicht beobachtet werden. Die Ergebnisse deuten auf die maßgebliche Bedeutung einer hohen chirurgischen Behandlungsqualität hin, da die Effekte bei Fällen mit niedrigem Erkrankungsstadium am stärksten waren. In diesem Stadium spielt die Qualität der Resektion eine entscheidende Rolle für die Prognose (Leitlinienprogramm Onkologie, 2017).

Sämtliche Ergebnisse waren sehr robust. Auch bei Berücksichtigung der Fallzahlen in chirurgischen Fachabteilungen blieben die Effekte konstant. Gleichzeitig blieben die Ergebnisse bei separater Betrachtung zertifizierter Darmkrebszentren der DKG in allen Outcomes bestehen, wobei die Überlebensvorteile bei der ebenfalls berücksichtigten Zertifizierung der DGAV nur für die 30-Tage-Mortalität beobachtet werden konnten. Das Ergebnis unterstreicht die entscheidende Rolle weiterer nicht-chirurgischer Behandlungskomponenten für die langfristige Prognose. Sensitivitätsanalysen lassen zudem vermuten, dass der tatsächliche Effekt im Rahmen der Analyse unterschätzt wurde, da der Zeitpunkt der Zertifizierung nicht verfügbar war, wodurch eine Missklassifikation von Behandlungen in zertifizierten Häusern nicht ausgeschlossen werden konnte. Sehr ähnliche Ergebnisse zum Überleben zeigen sich auch auf Grundlage klinischer Registerdaten, welche in etwa zeitgleich mit Teil zwei dieser Dissertation publiziert wurden (Völkel et al., 2018).

Die vorliegende Dissertation unterstreicht das hohe Potenzial von GKV-Routinedaten zur Analyse der Inanspruchnahme und zur Bewertung der Wirksamkeit zweier exemplarischer Maßnahmen der onkologischen Versorgung. Im Hinblick auf die Einführung einheitlicher Qualitätsstandards im Rahmen von Zertifizierungen onkologischer Zentren wurde erstmals der Nachweis erbracht, dass die Versorgung des Kolonkarzinoms in einem zertifizierten Zentrum wirksamer ist als in nicht zertifizierten Krankenhäusern. Routinedatenbasierte Analysen zu den beschriebenen Fragestellungen sind in diesem Umfang bisher einmalig. Zwar gab es bereits ähnliche methodische Ansätze, jedoch waren dabei Beobachtungszeitraum und Fallzahl deutlich geringer (Kampfenkel et al., 2016).

Darüber hinaus erlauben beide Analysen bisher einmalige Einblicke in das Versorgungsgeschehen im Freistaat Sachsen. Unter Berücksichtigung der notwendigen Ressourcen zur Durchführung der flächendeckenden Hautkrebs-Früherkennung und zur Erlangung einer Zertifizierung sowie den demographisch bedingt steigenden Zahlen an Krebsneuerkrankungen sind die durchgeführten Analyse zur Inanspruchnahme und Wirksamkeit in hohem Maße für die aktuelle Gestaltung der onkologischen Versorgung und Versorgungsforschung relevant.

### 3.1 Stärken und Limitationen der Studien

Beide Studien basieren auf umfassenden und vollständigen Abrechnungsdaten der AOK PLUS mit über zwei Millionen sächsischen Versicherten. Dies entspricht einem Anteil von 51,2% der durch die GKV versicherten Bevölkerung in Sachsen (Stand 30.06.2013) (AOK PLUS, 2013). Gleichzeitig ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der Versichertenpopulation repräsentativ für die Gesamtbevölkerung in Sachsen und für Deutschland (Trautmann et al., 2015). Für die Analysen standen retrospektive Daten über einen Beobachtungszeitraum von acht bzw. zehn Jahren zur Verfügung.

Im Rahmen der Datenaufbereitung wurden die Methoden der internen Diagnosevalidierung (Schubert und Köster, 2014) angewandt. Beide Arbeiten basieren auf komplexen und, - im Falle der Analyse zur Wirksamkeit der Versorgung zertifizierter Darmkrebszentren - sektorenübergreifenden Falldefinitionen. Die Entwicklung erfolgte in Abstimmung mit Klinikern, welche über jahrelange Expertise in den entsprechenden Themenfeldern verfügen. Erste Plausibilitätsprüfungen wurden bereits im Rahmen der Datenabfrage und -aufbereitung durchgeführt, wodurch mögliche Abweichungen vom Dokumentationsstandard bei GKV-Routinedaten identifiziert und noch vor der eigentlichen Analyse berücksichtigt werden konnten.

In beiden Arbeiten erfolgte die Anwendung der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse, welche den Standard für die Durchführung von sekundärdatenbasierten Analysen nach wissenschaftlichen Grundsätzen darstellt (Swart et al., 2015). Bei der Erstellung beider Publikationen wurde der entsprechende Berichtsstandard für Sekundärdaten, die „Standardisierte BerichtsROUTine für Sekundärdaten Analysen“ (STROSA) (Swart et al., 2016) genutzt, um eine transparente und vollständige Berichterstattung sicherzustellen.

Eine Limitation der Studien liegt in der verhältnismäßig geringen Detailtiefe der Routinedaten, was die Validität ermittelter Diagnosen und relevanter Endpunkte einschränkt. Durch das Fehlen tumorspezifischer Angaben wie der Tumorklassifikation oder der Tumordicke war die Unterscheidung zwischen Erkrankungsstadien in beiden Analysen nur begrenzt möglich. Weiterhin konnten wichtige Aspekte der Prozessqualität wie der Anteil an vollständig operativ entfernten Tumoren (R0-Resektionen) nicht untersucht werden. Die krebsbedingte Mortalität sowie die rezidivfreie Überlebenszeit konnten allenfalls anhand von Surrogatparametern geschätzt und nicht exakt bestimmt werden. Die mangelnde Detailtiefe der Daten könnte eine nicht-differenzielle Missklassifikation begünstigen und Ursache dafür sein, warum für die Outcomes rezidivfreie Überlebenszeit, Fernmetastasierungsrate und Rate an postoperativen Komplikationen keine Unterschiede zwischen den Gruppen

identifiziert wurden. Eine differenzierte Analyse einzelner Behandlungskomponenten war aufgrund der ungenügenden Detailtiefe, aber auch durch die Komplexität des Versorgungssystems im Allgemeinen nicht möglich. In der Analyse zum Hautkrebscreening konnte zudem nicht eindeutig zwischen Intervallkarzinomen und im Screening identifizierten Tumoren unterschieden werden. Diese Limitation trifft aber auch auf andere Untersuchungen zum Thema zu (Breitbart et al., 2012; Boniol et al., 2015; Katalinic et al., 2015; Veit et al., 2015; Kaiser et al., 2018, Stang et al., 2018).

Durch fehlende Angaben zu Lebensstilfaktoren und zum sozioökonomischen Status konnten potenzielle Einflussfaktoren nicht ausreichend berücksichtigt werden, was eine Überschätzung der beobachteten Effekte zur Wirksamkeit in beiden Arbeiten begünstigen könnte. Um dem entgegenzuwirken, wurden in der Analyse zur Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung in zertifizierten Darmkrebszentren einige der zur Adjustierung empfohlenen Parameter (Lux et al., 2014) wie Begleiterkrankungen und die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen als Proxy für das Gesundheitsverhalten berücksichtigt. Für die Analyse von Inanspruchnahme und Wirksamkeit des Hautkrebscreenings war die Berücksichtigung dieser Faktoren nicht möglich bzw. nicht sinnvoll.

Darüber hinaus ist die Identifikation inzidenter Erkrankungsfälle basierend auf den zur Verfügung stehenden Zeiträumen der Daten nur bedingt möglich. Dies könnte erklären, warum in den Hautkrebs-Inzidenzen kein Anstieg in Folge der Einführung des Hautkrebscreenings ersichtlich war. Die günstigeren prognostischen Outcomes bei im Screening identifizierten Melanomfällen könnten ebenfalls durch eine Missklassifikation begünstigt sein, da rezidivierende Melanome tendenziell eine geringere Dicke und somit eine bessere Prognose aufweisen (Faries et al., 2013). Gleichzeitig ist eine Screeningteilnahme bei ehemaligen an Hautkrebs erkrankten Personen wahrscheinlicher als bei Menschen ohne tumorbedingte Vorgeschichte. Die Schätzung von Inzidenzen mit GKV-Daten stellt jedoch eine generelle Herausforderung dar (Wagner, 2014). Zum einen ist eine exakte Bestimmung der Versichertenpopulation nicht möglich, da sich diese durch Versicherungswechsel sowie das Versterben von Versicherten dynamisch verändert. Zum anderen liegt eine Linkszensur der Daten vor. Ereignisse, die vor dem Zeitraum der verfügbaren Daten liegen, sind nicht zugänglich und können somit nicht berücksichtigt werden. Bereits bestehende Tumordiagnosen müssen daher durch ein ausreichend großes Vorbeobachtungsintervall ausgeschlossen werden. Gleichzeitig existiert eine Rechtszensur der Daten, insbesondere bei der Anwendung komplexer Falld Definitionen, welche, wie bei der Analyse zur Wirksamkeit der Behandlung in zertifizierten Darmkrebszentren,

einen Zeitraum von sechs Monaten und mehr einschlossen. Im Rahmen der Untersuchung der Hautkrebs-Inzidenzen wurden komplexe Schätzmethoden angewandt, welche die vorhandene Links- und Rechtszensierung der Daten berücksichtigten.

Durch den verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraum konnten zudem keine Aussagen über die melanombedingte Sterblichkeitsrate getroffen werden, was ein entscheidender Endpunkt für die Wirksamkeitsbeurteilung von Krebsfrüherkennungsprogrammen ist. In Anlehnung daran wurde die Verteilung prognoserelevanter Parameter wie der Einsatz von Interferon-Alpha-Therapien sowie die Diagnosehäufigkeit von Lymphknoten- und Fernmetastasen zwischen den Gruppen der am Screening teilnehmenden und nicht teilnehmenden Personen verglichen.

Bedingt durch datenschutzrechtliche Aspekte standen verschiedene Dateninhalte nicht zur Verfügung. So fehlte in den Analysen zur Wirksamkeit der Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren der genaue Zeitpunkt der Zertifizierung durch DKG und DGAV, wodurch eine Missklassifikation von Behandlungen in zertifizierten Zentren wahrscheinlich ist. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der wahre Effekt durch diese Limitation wahrscheinlich unterschätzt wurde. Darüber hinaus konnte der Zeitraum vor einer Zertifizierung, welcher aufgrund der Implementierung der geforderten Qualitätsstandards durch ein potenziell gesteigertes Qualitätsbewusstsein charakterisiert ist, nicht berücksichtigt werden. Der Ausschluss von Fällen, welche vor dem Zeitpunkt der Zertifizierung behandelt wurden, war aufgrund des fehlenden Zeitpunktes der Zertifizierung nicht möglich. Untersuchungen basierend auf Registerdaten aus der Oberpfalz zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten von Fällen, welche vor bzw. nach der Zertifizierung behandelt wurden, was auf eine frühzeitige Implementierung der geforderten Qualitätsstandards hinweisen könnte (Völkel et al., 2018).

Bei einigen diskutierten Limitationen bleibt zu berücksichtigen, dass diese auch für andere Sekundär- und Primärdatenquellen gelten, wohingegen die in der Einleitung beschriebenen Vorteile und die zuvor dargestellten Stärken in ihrer Gesamtheit einmalig sind. Das Potenzial der verwendeten GKV-Routinedaten der AOK PLUS zur Beantwortung relevanter Fragestellungen der onkologischen Versorgungsforschung konnte die Autorin dieser Arbeit darüber hinaus bereits in weiteren Arbeiten demonstrieren (Trautmann et al., 2015; Trautmann et al., 2017; Weidner et al., 2017; Datzmann et al., 2018).

## **3.2 Ausblick**

Trotz signifikanter Erkenntnisse aus den vorliegenden Arbeiten besteht weiterhin Forschungsbedarf, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit und die entsprechenden Wirkmechanismen der zuvor beschriebenen Maßnahmen. Um dem Ziel einer qualitativ hochwertigen, evidenzbasierten und patientenzentrierten onkologischen Versorgung gerecht werden zu können, bedarf es zudem interdisziplinärer und multiprofessioneller Handlungsansätze (Ernstmann und Pfaff, 2017). Darüber hinaus braucht es gesundheitspolitische Maßnahmen, um die methodischen Herausforderungen der Versorgungsforschung zu überwinden.

Die folgenden Kapitel beschreiben den aktuellen Forschungsbedarf und geeignete Ansätze, relevante gesundheitspolitische Schritte und Maßnahmen sowie aktuelle bundesweite Forschungsvorhaben, um bestehende Evidenzlücken zu schließen.

### **3.2.1 Evaluation von onkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen**

Auch zehn Jahre nach Einführung des flächendeckenden Hautkrebsscreenings für gesetzlich Versicherte ab 35 Jahren fehlen belastbare Nachweise zur Wirksamkeit. Mit Blick auf die notwendigen finanziellen und personellen Ressourcen und die möglichen negativen Folgen einer Teilnahme zeigt sich ein hoher Forschungsbedarf. Die Zweckhaftigkeit der zumeist als Wirksamkeitsnachweis geforderten randomisierten kontrollierten Studiendesigns wird international aufgrund ethischer Bedenken durch unnötige Überdiagnosen und Übertherapien bei der hohen, für eine solche Studie notwendigen Fallzahl diskutiert (Cust et al., 2018; Halvorsen et al., 2018). Ein Zugewinn an Evidenz wäre durch die Nutzung und Verknüpfung verschiedener Primär- und Sekundärdatenquellen (vgl. Kapitel 3.3.3) sowie durch die Verfügbarkeit längerer Beobachtungszeiträume möglich.

In Folge des Nationalen Krebsplans trat 2013 das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, das „Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz“ (KFRG), in Kraft. Damit wurde der bundesgesetzliche Handlungsbedarf für zwei zentrale Bereiche des Nationalen Krebsplans erfüllt. Das KFRG legt den Rahmen für die Ausgestaltung flächendeckender Krebsfrüherkennungsprogramme fest. Demnach sollen Strukturen, Reichweite, Wirksamkeit und Qualität der bestehenden Angebote nachhaltig verbessert werden. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, für welche von der Europäischen Kommission veröffentlichte Europäische Leitlinien vorliegen, sollen in organisierte Programme überführt werden. Dies ist für das Hautkrebsscreening derzeit nicht der Fall.

In Deutschland regelt die Richtlinie für die Krebsfrüherkennung die Dokumentation und Evaluierung der Früherkennung von Krebserkrankungen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017b). Um wichtige Informationslücken der bisherigen Evaluation der Früherkennungsuntersuchung für Hautkrebs zu schließen, wurde die Anpassung der Richtlinie durch den G-BA am 18.01.2018 beschlossen. Demnach wird die Dokumentation um Parameter zu Überweisungen, Verdachtsbefunden, durchgeführten Biopsien bzw. Exzisionen sowie Unterkategorien beim Grading histopathologischer Befunde ergänzt (Bundesministerium für Gesundheit, 2018). Evidenzbasierte Erkenntnisse zur Wirksamkeit sind jedoch auch nicht durch die erweiterte Dokumentation zu leisten, da vergleichbare Kontrollgruppen fehlen und mögliche Effekte im Sinne einer Verschiebung früher und fortgeschrittener Tumorstadien oder der Senkung der melanombedingten Mortalität mehr als zehn Jahre nach Einführung des Screenings nicht mehr eindeutig auf diese Maßnahme zurückführbar sind und beispielsweise auch durch Fortschritte in der Therapie beeinflusst sein können. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass das durch die Richtlinie festgeschriebene Ziel der Hautkrebsfrüherkennung in der frühzeitigen Entdeckung des malignen Melanoms, des Basalzellkarzinoms und des Spinozellulären Karzinoms liegt. Eine Senkung der tumorbedingten Mortalität wie im Falle der Zielformulierung zur Früherkennung von Brustkrebs ist hier nicht gegeben (Bundesministerium für Gesundheit, 2017b).

Ausgehend von der aktuellen Kontroverse zum Nutzen der Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung ist es möglich, dass die Berücksichtigung des individuellen Erkrankungsrisikos bei der Entscheidung für oder gegen die Screeningdurchführung zukünftig eine stärkere Rolle spielen wird. Studien deuten darauf hin, dass die Untersuchung bei bestimmten Risikopopulationen wie Personen mit Hautkrebs in der Eigen- oder Familienanamnese, multiplen melanozytären Nävi, einer hohen beruflichen und/oder privaten UV-Exposition oder einer hohen UV-Empfindlichkeit effizienter ist, da eine verfrühte Diagnosestellung in dieser Gruppe deutlich wahrscheinlicher als in der Allgemeinbevölkerung ist (Stang et al., 2016). Weiterhin können Früherkennungsuntersuchungen beim Vorliegen ärztlich abzuklärender Veränderungen, welche durch eine vorangegangene Selbstuntersuchung, z.B. nach der ABCDE-Regel (Asymmetrie, Begrenzung, Farbe (Colour), Durchmesser, Erhabenheit), identifiziert wurden, effizienter sein als die derzeit praktizierten Ganzkörperuntersuchungen ohne das Vorliegen auffälliger Befunde (Schneider et al., 2008; Hoorens et al., 2016). Zur Umsetzung risiko-adaptierter Krebsfrüherkennungsverfahren bedarf es jedoch einer Intensivierung der Forschungsaktivitäten, insbesondere bei der Festlegung von Definitionen und Schwellenwerten für Risikogruppen, was auch im Rahmen

des Nationalen Krebsplans gefordert wird (Stang et al., 2016; Bundesministerium für Gesundheit, 2017a).

Neben den Untersuchungen zur Wirksamkeit und Ergebnisqualität gilt es auch, relevante Prozess- und Strukturindikatoren im Rahmen der Hautkrebsfrüherkennungsuntersuchung zu evaluieren. Im Fokus sollten dabei unter anderem die Diagnosequalität im Screening sowie die Effekte der pflichtgemäßen Fortbildungsprogramme der Kassenärztlichen Vereinigungen für die ambulanten Leistungserbringer stehen. Bisher liegen keine qualitativ ausreichenden Studien zur Evaluation von Schulungen zur Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung vor (Goulart et al., 2011). Die Akzeptanz der Screeninguntersuchungen unter den Anspruchsberechtigten sowie das Bewusstsein in der Bevölkerung für die Prävention von Hautkrebs sollten zudem Gegenstand weiterer Untersuchungen sein (Kaiser et al., 2018).

Zukünftig ist auch die Entwicklung geeigneter Informationsmaterialien und Entscheidungshilfen vorzusehen, welche zu individuellen Risiken sowie über einen potenziellen Nutzen und Schaden des Screenings aufklären und somit eine informierte Entscheidungsfindung ermöglichen. Aktuell liegen diese für die Screeningprogramme für Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebs vor. Für das Hautkrebscreening existieren derzeit noch keine Materialien, welche den Kriterien der Guten Praxis Gesundheitsinformation entsprechen.

Im Rahmen des Innovationsfonds werden aktuell zwei Forschungsprojekte zum Thema gefördert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Im Projekt „Evaluation des Hautkrebscreenings bei AOK-Versicherten in Deutschland“ (EvaSCa) erfolgt ein Vergleich der medizinischen Versorgungslast zwischen Betroffenen, deren Hautkrebs im Rahmen des Melanomscreenings aufgedeckt wurde und jenen, welche außerhalb des Screeningprogramms identifiziert wurden. Darüber hinaus erfolgt eine Schätzung der melanombedingten Mortalität in Abhängigkeit der lokalen Inanspruchnahme am Hautkrebscreening. Das gesamte Vorhaben basiert auf Routinedaten der AOK der Jahre 2008 bis 2016.

Das Projekt „Perspektiven einer multimodalen Evaluation der Hautkrebsfrüherkennung“ (Pertimo) entwickelt und erprobt verschiedene Ansätze zur Bewertung der Hautkrebsfrüherkennung in Deutschland. Dabei werden Versorgungsdaten der deutschen Krebsregister, Abrechnungsdaten der kassenärztlichen Versorgung und Gesundheitsdaten der DAK-Gesundheit genutzt, welche in ihrer Gesamtheit mehr Informationen über Nutzung und Wirkung des Screenings enthalten als die zuvor beschriebene Routinedokumentation. Ähnlich wie in EvaSCa wird untersucht, inwiefern Regionen mit einer hohen

Inanspruchnahme an der Hautkrebsfrüherkennung eine geringere Hautkrebs-assoziierte Mortalität aufweisen als Regionen mit einer niedrigeren Inanspruchnahme. Zudem wird im Rahmen verschiedener Mikrosimulationen ermittelt, in welchem Ausmaß eine Änderung im Vorgehen der Früherkennung, z.B. durch gezielte Untersuchungen von Risikopersonen oder einer Veränderung der Untersuchungsintervalle, die Krankheitsfolgen beeinflussen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018).

Beide Studien ermöglichen Aussagen zur Wirksamkeit des flächendeckenden Hautkrebscreenings und können Vorschläge für eine Weiterentwicklung und/oder eine bedarfsgerechte und evidenzbasierter Modifikation des Screenings liefern.

### **3.2.2 Zertifizierung onkologischer Versorgungseinrichtungen**

Auch wenn die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse auf eine bessere Wirksamkeit der Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren hinweisen, sollte die Wirkungsweise einzelner behandlungs- und organisationsbezogener Komponenten separat betrachtet und analysiert werden. Nicht-zertifizierte Krankenhäuser mit vergleichsweise geringer Fallzahl weisen mitunter auch eine hohe Behandlungsqualität auf (Klaue, 2011). Die entscheidenden Faktoren für den Behandlungserfolg gilt es hierfür zu identifizieren. Auch der Einfluss nicht-chirurgischer Behandlungselemente sollte dabei berücksichtigt werden. Darüber hinaus wäre die Betrachtung weiterer patientenbezogener Endpunkte wie beispielsweise Lebensqualität, Patientenzufriedenheit und Patientenpräferenzen wünschenswert. Vereinzelt existieren Studien hierzu bereits zu Brustkrebs (Weißflog et al., 2011) und Darmkrebs (Weißflog et al., 2012). Die Aussagen sind jedoch aufgrund des Querschnittsdesigns und einer verhältnismäßig geringen Fallzahl limitiert. Eine Berücksichtigung weiterer Prozessindikatoren wie der Anteil an R0-Resektionen sowie Komplikationen während und nach einzelnen Behandlungselementen würde zusätzliche Rückschlüsse auf die Qualität der Versorgung im zertifizierten Setting zulassen. Gleichzeitig sollten auch krankheitsphasen- und sektorenübergreifende Forschungsvorhaben etabliert werden, um die komplexen Wechselwirkungen der verschiedenen Behandlungs- und Versorgungskomponenten sowie relevante Determinanten für die Vernetzung zertifizierter Zentren mit dem ambulanten Versorgungssektor ganzheitlich beschreiben zu können (Ernstmann und Pfaff, 2017).

Aus Patientensicht wäre zudem eine höhere Konvergenz der unterschiedlichen Zertifizierungsprogramme wünschenswert, auch wenn sich in Hinsicht auf die Zertifizierungskriterien bereits eine Vielzahl an Übereinstimmungen erkennen lassen. Eine

Abstimmung zum Abgleich der Anforderungen zwischen den einzelnen Anbietern hat bereits begonnen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a).

Ein enormes Potenzial stellt auch der flächendeckende Ausbau der klinischen Krebsregistrierung dar. Ziel ist dabei die detaillierte Dokumentation des gesamten Erkrankungsverlaufs von der Diagnose bis zur Nachsorge bzw. zum Tod, was erheblich zur validen Prüfung der Behandlungsqualität sowie der interdisziplinären und sektorenübergreifenden Zusammenarbeit beitragen könnte (Klinkhammer-Schalke et al., 2016; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016). Das 2013 in Kraft getretene KFRG verpflichtet die Bundesländer zum flächendeckenden Aufbau der klinischen Krebsregistrierung (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG, 2013). Dieser Prozess soll spätestens zum Jahresende 2018 abgeschlossen sein (Richter-Kuhlmann, 2017).

Das Forschungsvorhaben EDIUM (Ergebnisqualität bei Darmkrebs: Identifikation von Unterschieden und Maßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung) untersucht derzeit, inwiefern sich der Behandlungserfolg in darmkrebsbehandelnden Krankenhäusern in Deutschland unterscheidet. Darüber hinaus werden Determinanten identifiziert, welche die entsprechende Prozess- und Ergebnisqualität beeinflussen. Die Studie basiert auf den Selbstangaben (Patient-reported Outcomes) von etwa 7.000 Betroffenen mit Darmkrebs aus über 100 behandelnden Krankenhäusern zu Lebensqualität und behandlungsassoziierten Komplikationen und steht unter der Federführung der DKG. Die Ergebnisse sollen die Ableitung von Maßnahmen ermöglichen, um Behandlungserfolge zu verbessern (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Es bleibt zu berücksichtigen, dass diese Studie ausschließlich durch die DKG zertifizierte Darmkrebszentren berücksichtigt, wodurch keine Erkenntnisse auf die Auswirkungen einer Zertifizierung auf die Ergebnisqualität geliefert werden können.

Um den bestehenden Forschungsbedarf zur Wirksamkeit der Behandlung in zertifizierten Zentren zu decken, wird derzeit im Rahmen des Projektes „Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“ (WiZen) unter Federführung des Zentrums für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden überprüft, inwiefern die positiven Effekte der Zertifizierung auch für andere Tumorentitäten gelten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, 2018). Dieses durch den Innovationsfonds geförderte Forschungsvorhaben entstand auf Grundlage der in dieser Arbeit beschriebenen Analyse zur Versorgung des Kolonkarzinoms. Untersucht werden die Entitäten Brust, Lunge, Prostata, Bauchspeicheldrüse und Darm sowie gynäkologische, Kopf-Hals- und neuroonkologische Tumoren. Neben den bereits existierenden Zertifizierungen für Organkrebszentren der DKG

werden zudem weitere relevante Zertifizierungen berücksichtigt. Grundlage der Studie bilden sowohl bundesweite Daten der AOK als auch Daten ausgewählter klinischer Krebsregister. Neben separaten Analysen zur Wirksamkeit und Qualität der Versorgung erfolgt in einem weiteren Schritt die Verknüpfung und Kreuzvalidierung beider Datenquellen. Die Studie kommt so dem zuvor beschriebenen Forschungsbedarf nach und hat das Potenzial bestehende Evidenzlücken für relevante Tumorentitäten zu schließen. Die Autorin der vorliegenden Arbeit war dabei maßgeblich an der Konzeption des geplanten Forschungsvorhabens und an der Akquise der entsprechenden Drittmittel beteiligt.

### **3.3.3 Verknüpfung primärer und sekundärer Datenquellen**

Um zukünftige Fragestellungen zur Wirksamkeit von Maßnahmen der Früherkennung und Therapie onkologischer Erkrankungen zu beantworten und dem zuvor benannten Forschungsbedarf nachkommen zu können, stellt die Verknüpfung unterschiedlicher primärer und sekundärer Datenquellen einen möglichen Ansatz dar. Im Kontext der im Rahmen dieser Dissertation betrachteten Fragestellungen könnte ein Linkage individueller Daten mit klinischen Registerdaten und Abrechnungsdaten der GKV einen essenziellen Informationsgewinn ermöglichen, welcher zur Beantwortung eines breiten Spektrums offener Fragestellungen beitragen könnte, da das Verfahren die Berücksichtigung zusätzlicher Informationen aus unterschiedlichen Erhebungsquellen ermöglicht. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit der Kreuzvalidierung komplementärer Datenquellen (Hoffmann und Glaeske, 2017).

Derzeit ist dieses Vorgehen jedoch mit erheblichen methodisch-technischen sowie datenschutzrechtlichen Herausforderungen verbunden. Die Bedeutung und Anwendung verschiedenster Linkageverfahren hat jedoch in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen (March et al., 2018). Zudem wurden internationale Richtlinien für das Datenlinkage veröffentlicht (Gilbert et al., 2018).

Dass eine Verknüpfung der in beiden Arbeiten genutzten Datenbasis der AOK PLUS mit Primärdaten von Versicherten unter Wahrung aller datenschutzrechtlicher Bestimmungen möglich ist, konnte bereits im Rahmen der Studie Eco-Care-Pin („Early comprehensive Care of Preterm Infants – effects on quality of life, childhood development, and healthcare utilization“) zur kindlichen Entwicklung, Lebensqualität und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen bei Frühgeborenen gezeigt werden (Arnold et al., 2016; Schmitt et al., 2016). Auch die Verknüpfungen zwischen GKV-Routinedaten und epidemiologischen Krebsregisterdaten wurde mittels eines probabilistischen Record Linkages bereits realisiert (Kampfenkel et al., 2016). Aufgrund einer hohen Unvollständigkeit der Registerdaten im

Hinblick auf gemeldete Fälle und Angaben zu Erkrankungsstadien mussten jedoch fast 50% aller Datensätze aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Großes Potenzial für die Versorgungsforschung stellen zudem sogenannte klinische Data-Warehouses dar, durch welche routinemäßig erhobene Behandlungsdaten für Forschungszwecke und in speziellen Fällen sogar für die Behandlung zukünftig nutzbar gemacht werden können. Hierbei erfolgt die Zusammenführung sämtlicher einrichtungsinterner und teilweise auch sektorenübergreifender Daten der Krankenversorgung sowie Daten aus biomedizinischer und klinischer Forschung. Bisher bestehen jedoch Herausforderungen in der Standardisierung der Daten, den Techniken der Informationsextraktion zur Auswertung textueller Daten, der Integration klinischer Daten mit Informationen aus Biobanken und der Datenvalidierung (Drepper und Semler, 2015). Derzeit wird am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen am Standort Dresden an der Entwicklung eines klinischen Data-Warehouse gearbeitet. Ziel ist dabei auch der standortübergreifende Datenaustausch mit dem Partnerstandort in Heidelberg (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, 2018).

### **3.3 Implikationen für die Praxis**

Basierend auf den Erkenntnissen aus Teil eins der vorliegenden kumulativen Dissertation, aber auch unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage, können keine Empfehlungen für oder gegen die Durchführung der Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung gegeben werden. Zum Nutzen der Durchführung eines flächendeckenden Ansatzes besteht definitiv weiterer Forschungsbedarf. Die Berücksichtigung bestimmter Risikopopulationen im Rahmen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen erscheint sinnvoll. Praktikable und valide Ansätze der risiko-adaptierten Früherkennung müssen jedoch noch im Rahmen von Modellprojekten mit epidemiologischer Begleitforschung ausführlich evaluiert werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2017a; Stang et al., 2018). Darüber hinaus sollte in der Allgemeinbevölkerung eine Sensibilisierung für primärpräventive Maßnahmen gegen Hautkrebs, aber auch für die Wahrnehmung von Veränderungen des eigenen Hautbildes erfolgen.

Die Ergebnisse aus der Arbeit zur Wirksamkeit der chirurgischen Versorgung im zertifizierten Setting unterstreichen das hohe Potenzial der Implementierung evidenzbasierter Qualitätsstandards in die Versorgungsprozesse des Kolonkarzinoms zur Verbesserung der Patientensicherheit und der Prognose. Die Ergebnisse weisen auf einen erheblichen Patientennutzen hin. Die Auswertung der Daten zeigt aber auch, dass trotz der positiven Effekte bisher nur etwa ein Drittel aller Neuerkrankungsfälle in Sachsen in zertifizierten Darmkrebszentren behandelt wird. Auch wenn bundesweit die Anzahl zertifizierter

Darmkrebszentren stetig gestiegen ist, lag der Anteil der Erstbehandlungen bei inzidentem kolorektalem Karzinom in durch die DKG zertifizierten Versorgungszentren im Jahr 2016 nur bei etwa 40% (Adam et al., 2018). Zukünftig sollten evidenzbasierte Behandlungsstandards flächendeckend implementiert werden. Da die patientenseitige Transparenz im Hinblick auf existierende Zertifizierungen und deren qualitativen und inhaltlichen Unterschieden ungenügend ist (Eberlein-Gonska et al., 2007), wäre ein einheitliches Zertifikat für onkologische Behandlungseinrichtungen basierend auf evidenzbasierten und auf Wirksamkeit geprüften Vorgaben wünschenswert, um Patientinnen und Patienten die Orientierung bei der Wahl des Behandlungsortes zu erleichtern.

### **3.4 Fazit**

Die vorliegende kumulative Dissertation trägt zur Klärung offener Fragestellungen zur Inanspruchnahme und Wirksamkeit von Maßnahmen der Früherkennung und Therapie onkologischer Erkrankungen durch die Anwendung der Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Versorgungsforschung bei.

Die Beschreibung der Inanspruchnahme der Hautkrebs-Früherkennung war in einem sehr hohen Detailgrad möglich. Gleichzeitig zeigten sich Tendenzen für die verstärkte Diagnosestellung früher Tumorstadien des malignen Melanoms im Rahmen des Hautkrebscreenings. Diese Beobachtung deutet auf eine bessere Prognose bei im Screening diagnostizierten Tumoren und somit auf einen relevanten Patientennutzen hin. Letzteres gilt es allerdings anhand weiterer Studien zu überprüfen. Darüber hinaus konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass die Standardisierung von Versorgungsprozessen auf Grundlage evidenzbasierter Qualitätsstandards in der chirurgischen Behandlung des Kolonkarzinoms mit einer besseren Prognose und einer höheren Patientensicherheit bei der Behandlung einhergeht. Die Ergebnisse bestätigen damit eine wirkungsvolle Strategie zur Senkung der krebsbedingten Krankheitslast. Dennoch ist die Inanspruchnahme der Erstbehandlung bei Darmkrebs in zertifizierten Versorgungszentren mit einem Anteil von etwa 30% sachsen- bzw. 40% bundesweit deutlich ausbaufähig.

Die vorliegende kumulative Dissertation schließt wichtige Evidenzlücken, gibt jedoch auch wichtige Impulse für die zukünftige routinedatenbasierte Forschung. Wenngleich die Aussagekraft der verwendeten Routinedaten der GKV im Hinblick auf die Wirksamkeit des Hautkrebscreenings limitiert ist, bieten ebendiese Daten ein enormes Potenzial zur Beschreibung kurz- und langfristiger Behandlungsergebnisse, wie insbesondere in Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung in zertifizierten Settings gezeigt werden konnte. Bei der Beantwortung der Fragestellungen konnte dabei deutlich von den Stärken der genutzten

Datenquelle profitiert werden, welche sich insbesondere durch die Vollständigkeit, die hohe Repräsentativität hinsichtlich der sächsischen Bevölkerung sowie die unselektierte Abbildung des Versorgungsgeschehens auszeichnet. Weiteren Forschungsbedarf zur Wirksamkeit der Krebsfrüherkennungsuntersuchung für Hautkrebs, aber auch zu den einzelnen Wirkmechanismen im Rahmen der Behandlung in zertifizierten Zentren gilt es unter Nutzung und Verknüpfung verschiedener Primär- und Sekundärdatenquellen zu klären. Vielversprechende Forschungsvorhaben wurden bereits initiiert. So stellten die umfassenden Analysen zur Wirksamkeit der Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren die Grundlage für die Konzeption des derzeit in der Durchführung befindlichen Forschungsprojektes WiZen dar, welches die Rolle der Zertifizierung auch für andere Tumorentitäten auf bundesweiten Daten untersuchen wird und somit einen maßgeblichen Beitrag zum aktuellen Erkenntnisstand im Versorgungsgeschehen leisten wird.

Die vorliegende Arbeit schafft zusätzliche Evidenz für notwendige Anpassungen an das Gesundheitssystem, welche mit Blick auf die perspektivisch steigenden Patientenzahlen, die zunehmende Komplexität der Behandlung und den damit verbundenen Kosten notwendig sind. Demnach sollte die Implementierung einheitlicher evidenzbasierter Behandlungsstandards in die Versorgungspraxis weiterverfolgt und flächendeckend verstetigt werden. Gleichzeitig zeigt diese Arbeit weiteren Forschungsbedarf auf, um robuste Aussagen zur Wirksamkeit der flächendeckenden Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung treffen zu können. Der Erkenntnisgewinn trägt damit zur weiteren Ausgestaltung und zur Optimierung der onkologischen Versorgung und der Versorgungsforschung in Deutschland bei.

## 4. Zusammenfassung

Hintergrund: Tumorerkrankungen stellen aufgrund ihrer Häufigkeit, der Komplexität der Behandlung und der entstehenden Krankheitskosten das Gesundheitssystem vor wachsende Herausforderungen. Im Kontext des demographischen Wandels und des medizinischen Fortschrittes gilt es, eine langfristige, sektorenübergreifende Versorgung der Betroffenen und Überlebenden sicherzustellen. Die Implementierung geforderter Maßnahmen zur Früherkennung und Behandlung in die Routineversorgung erfolgt jedoch häufig nur mit unzureichender wissenschaftlicher Begleitung, sodass eine Beurteilung der Wirksamkeit im Behandlungsalltag nicht möglich ist und Fehlentwicklungen nicht vorgebeugt werden kann.

Fragestellung: Die Arbeit umfasst die Beschreibung der Inanspruchnahme und die Ermittlung der Wirksamkeit von Maßnahmen der Krebsfrüherkennung und -behandlung bei ausgewählten onkologischen Krankheitsbildern zur Abschätzung eines patientenrelevanten Nutzens sowie zur Beurteilung aktueller Strategien der onkologischen Versorgung. Dabei geht es zum einen um die Inanspruchnahme und Wirksamkeit der Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung für gesetzlich Versicherte und zum anderen um die Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung des Kolonkarzinoms in zertifizierten Zentren.

Material und Methoden: Grundlage beider Analysen bilden Routinedaten der AOK PLUS von über zwei Millionen sächsischen Versicherten, was einem Anteil von etwa 51% der durch die GKV versicherten Bevölkerung in Sachsen entspricht. Die Daten enthalten Eckdaten zu den Versicherten (Stammdaten), einheitlich kodierte Diagnosen und Prozeduren der ambulanten und stationären Versorgung, Arzneimittelverordnungen sowie Informationen zu den Leistungserbringern.

Für die Analyse zur Inanspruchnahme und Wirksamkeit des Hautkrebsscreenings standen Daten der ambulanten Versorgung für die Jahre 2005 bis 2012 zur Verfügung. Neben deskriptiven Verfahren zur Ermittlung der Inanspruchnahme in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht erfolgte die Schätzung der jährlichen und halbjährlichen Inzidenzraten des malignen Melanoms und nicht-melanozytärem Hautkrebs im Zeitverlauf unter Anwendung komplexer Schätzverfahren, welche eine mögliche Über- und Unterschätzung der Inzidenzraten bedingt durch die Datenstruktur berücksichtigten. Darüber hinaus wurde die Verteilung prognoserelevanter Diagnoseparameter in Abhängigkeit einer Melanomdiagnose im Rahmen des Screeningverfahrens bzw. außerhalb des Screenings analysiert.

Die Untersuchung zur Wirksamkeit der Versorgung in zertifizierten Darmkrebszentren basierte auf ambulanten und stationären Abrechnungsdaten der Jahre 2005 bis 2015. Darüber hinaus waren Informationen zu den behandelnden Krankenhäusern wie beispielsweise der Zertifizierungsstatus verfügbar. Mittels uni- und multivariater Regressionsmodelle erfolgte die Abschätzung der Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung in Abhängigkeit der medizinischen Versorgung in zertifizierten bzw. nicht zertifizierten Krankenhäusern unter Berücksichtigung verschiedener kurz- und langfristiger Outcomes wie Gesamtüberlebenszeit, erkrankungsspezifische Mortalität, 30-Tage-Mortalität, rezidivfreie Überlebenszeit, Fernmetastasierungsraten, postoperative Komplikationen und Nachresektionsraten.

Ergebnisse: Die durchschnittliche jährliche Inanspruchnahme des flächendeckenden Hautkrebscreenings unter allen teilnahmeberechtigten Versicherten lag bei 12,4%, wobei diese bei Frauen in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren (15,7%) und Männern der Altersgruppe 70 bis 79 Jahren (15,5%) am höchsten war. Die Daten zeigen einen Anstieg der Inzidenzraten von Melanom und nicht-melanozytärem Hautkrebs in den Jahren 2007 bis 2009, wobei dieser nicht eindeutig auf die Einführung des Screenings vom Juli 2008 zurückgeführt werden kann. Bei am malignen Melanom erkrankten Personen, welche im Rahmen des Screenings diagnostiziert wurden, war der Anteil der Betroffenen mit Interferontherapie bzw. diagnostizierten Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen (8,6%; 5,9% und 1,5%) geringer als bei Personen, welche nicht an einer Screeninguntersuchung teilnahmen (11,2%; 8,5% und 3,5%), was auf eine bessere Prognose bei im Screening diagnostizierten Melanomfällen hindeutet. Mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch potenzielle Überdiagnosen, die Missklassifikation rezidivierender Melanome sowie einen Healthy Screenee Bias können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt 34,4% aller Fälle mit inzidentem Kolonkarzinom wurde in zertifizierten Krankenhäusern behandelt. Nach Adjustierung für relevante Confounder wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsschwere war die Überlebenszeit signifikant höher im Vergleich zu Initialresektionen, welche in nicht zertifizierten Krankenhäusern durchgeführt wurden. Der Effekt bestand sowohl für die Gesamtüberlebenszeit (HR=0,90; CI95%: 0,83-0,97), die erkrankungsspezifische Überlebenszeit (HR=0,71; CI95%: 0,57-0,88) als auch die 30-Tage-Mortalität (OR=0,69; 95%CI: 0,55-0,87). Darüber hinaus war in zertifizierten Darmkrebszentren die chirurgische Nachbehandlungsrate um 50% geringer. Unterschiede in der rezidivfreien Überlebenszeit sowie in Komplikations- und Fernmetastasierungsraten konnten hingegen nicht beobachtet werden. Sensitivitätsanalysen lassen vermuten, dass der

tatsächliche Effekt im Rahmen der Analyse unterschätzt wurde, da der genaue Zeitpunkt der Klinikzertifizierung nicht verfügbar war, wodurch eine Missklassifikation von Behandlungen in zertifizierten Häusern nicht ausgeschlossen werden konnte.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Arbeit konnten durch die Anwendung der Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Versorgungsforschung relevante Erkenntnisse zur Inanspruchnahme und Wirksamkeit von Maßnahmen in der onkologischen Versorgung erzielt werden. Dabei basieren die Ergebnisse auf repräsentativen Daten gesetzlich Versicherter aus dem Freistaat Sachsen.

Belastbare Aussagen zur Wirksamkeit des Hautkrebscreenings sind auf Basis der genutzten Daten nur bedingt möglich. Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der vorliegenden kumulativen Dissertation, aber auch der aktuellen Evidenzlage können keine Empfehlungen für oder gegen die Weiterführung der Hautkrebs-Früherkennungsuntersuchung gegeben werden.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung in zertifizierten Zentren unterstreichen das hohe Potenzial der Standardisierung von Versorgungsprozessen auf Grundlage evidenzbasierter Qualitätsstandards in der Behandlung des Kolonkarzinoms zur Verbesserung der Patientensicherheit und der Prognose. Die Ergebnisse weisen auf einen erheblichen Patientennutzen hin. Dennoch zeigte die Auswertung, dass trotz der positiven Effekte bisher nur etwa ein Drittel aller Neuerkrankungsfälle in Sachsen in zertifizierten Zentren behandelt wird. Zukünftig sollten evidenzbasierte Behandlungsstandards flächendeckend implementiert werden, sodass mehr Betroffene von den entscheidenden Vorteilen profitieren können. Darüber hinaus wären Erkenntnisse über die einzelnen Wirkmechanismen chirurgischer und nicht-chirurgischer Behandlungskomponenten wertvoll, um die Qualität in der Versorgung weiterhin zu verbessern.

Die Verknüpfung unterschiedlicher primärer und sekundärer Datenquellen, die Verwendung längerer Beobachtungszeiträume und die Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte stellen mögliche Ansätze dar, um zukünftige Fragestellungen zur Wirksamkeit von Maßnahmen der Früherkennung und Therapie onkologischer Erkrankungen umfassender beantworten zu können und dem bestehenden Forschungsbedarf nachzukommen. Vielversprechende Forschungsvorhaben basierend auf Registerdaten und Routinedaten der GKV werden derzeit für beide betrachteten Themenbereiche durchgeführt. Hervorzuheben ist hierbei das Projekt WiZen („Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“), welches die Wirksamkeit der Behandlung in zertifizierten Zentren für verschiedene Tumorentitäten basierend auf bundesweiten GKV-Routinedaten und Registerdaten ermittelt.

Das Forschungsvorhaben stellt ein unmittelbares Folgeprojekt der von der Autorin der vorliegenden Dissertation durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung des Kolonkarzinoms in zertifizierten Zentren dar.

Schlussendlich gibt die vorliegende Arbeit Anreize für notwendige Anpassungen an das Gesundheitssystem und schafft zusätzliche Evidenz zu relevanten Fragestellungen der onkologischen Versorgung. Zudem bildet sie eine Grundlage für weiterführende Forschung.

## 5. Summary

Background: Tumor diseases are increasingly challenging the healthcare system due to their morbidity, the complexity of treatment and the incurring costs. In the context of the demographic change and medical advances, long-term and cross-sector strategies of healthcare for patients and survivors need to be ensured. Implementation of early detection measures and treatment procedures into routine care often take place without sufficient scientific monitoring. Therefore, effectiveness of measures in daily routine care cannot be evaluated and undesirable developments cannot be prevented.

Aim: This thesis describes the utilization and determines the effectiveness of measures of cancer screening and cancer treatment for selected oncological diseases to assess patient-relevant benefits and to evaluate current strategies of oncological treatment. On the one hand, the utilization and effectiveness of the screening program for skin cancer for persons being insured by the statutory health system will be assessed. On the other hand, the effectiveness of surgical colon cancer care in certified centers will be estimated.

Materials and Methods: Both analyses are based on data of more than two million persons insured through the statutory health insurance AOK PLUS from the federal state of Saxony, corresponding to 51% of the Saxon population being insured by a statutory health system. The data include information on the insured persons (master data), consistently coded diagnosis and procedures of in- and outpatient care, prescriptions and information on care providers.

For the analysis on the utilization and effectiveness of the skin cancer screening program, data from outpatient care of the years 2005 to 2012 were available. Besides descriptive statistics on utilization with respect to age and sex, twelve- and six-month incidence rates of melanoma and nonmelanoma skin cancer (NMSC) were assessed applying complex estimation procedures taking into account potential over- and underestimation of incidence due to the structure of the data. Furthermore, the distribution of diagnostic parameters being relevant for prognosis in patients with melanoma was analyzed among screening participants and non-participants.

The estimations on the effectiveness of care in certified colon cancer centers was based on in- and outpatient data of the years 2005 to 2015. Information on the treating hospitals such as certification status were available. Applying uni- and multivariate regression models the estimation of the effectiveness of the surgical treatment was conducted taking into account

the certification status of the treating hospital as well as short- and long-term outcomes such as overall survival, disease-specific survival, 30-day mortality, recurrence-free survival, distant metastasis, postoperative complications and second resections.

Results: The average annual participation rate in skin cancer screening was 12.4% among eligible persons. The utilization was highest in women aged 60 to 69 years (15.7%) and men aged 70 to 79 years (15.5%). Incidence rates for melanoma and NMSC were increasing during 2007 and 2009; however, it remains unclear whether the observed increase can be attributed to the introduction of the screening program in July 2008. Melanoma patients being identified within the context of screening were less often treated with interferon therapy and/or diagnosed with lymph node or distant metastasis (8.6%; 5.9% and 1.5%) in comparison to patients not participating in the screening (11.2%; 8.5% and 3.5%) indicating a better prognosis of patients being diagnosed during the skin cancer screening. Potential bias due to overdiagnosis, misclassification of recurrent melanomas or a healthy screenee bias cannot be excluded.

Overall 34.4% of patients with incident colon cancer were treated in certified hospitals. After adjustment for relevant confounders such as age, sex and disease severity, survival was significantly better in patients being initially resected in certified hospitals in comparison non-certified hospitals. The effect was observed for overall survival (HR=0.90; CI95%: 0.83-0.97), disease-specific survival (HR=0.71; CI95%: 0.57-0.88) and 30-day mortality (OR=0.69; 95%CI: 0.55-0.87). The risk of second resections in certified centers was 50% lower in comparison to non-certified hospitals. No differences were observed for recurrence-free survival, complications and distant metastasis. Sensitivity analyses indicate an underestimation of the true effect as the exact date of certification was not available making a misclassification of treatments in certified centers possible.

Conclusion: Within the present thesis, relevant findings on utilization and effectiveness of current interventions in oncological care were obtained applying methods of evidence-based medicine. The results are based on representative data from statutory healthcare from the federal state of Saxony.

Scientifically sound conclusions on the effectiveness of the skin cancer screening are limited based on the available data. Taking into account both, the findings of the present thesis and current evidence, no recommendations for or against the continuation of the skin cancer screening can be made.

The results on the effectiveness of the surgical treatment in certified centers underline the potential of the implementation of evidence-based quality standards in cancer care contributing to an improvement in patient safety and prognosis. Results are indicating a considerable patient benefit. Despite the positive effects only one third of incident cases in this study was treated in certified centers. Evidence-based treatment standards should be implemented extensively in the future making more patients benefit from the significant advantages. Also, a deeper understanding of surgical and non-surgical treatment components could further improve the quality in cancer care.

Linkage of primary and secondary data, usage of extended observational periods and consideration of patient-relevant outcomes comprise possible approaches to comprehensively address future issues on the effectiveness of early detection and cancer care and to meet current demands in research. Promising projects based on data from registries and the statutory healthcare system are currently conducted. Special emphasis should be placed on the project WiZen („Effectiveness of healthcare in oncological centers“), which focuses on the effectiveness of treatment in certified centers for diverse cancer entities and is based on nationwide data of the statutory health insurance and clinical cancer registries. The research plan constitutes an immediate follow-up project of the analysis on the effectiveness of surgical treatment in colon cancer care being conducted by the author of the present thesis.

The present thesis delivers incentives for necessary adaptations on the healthcare system and creates additional evidence with respect to relevant scientific issues in oncologic care. This thesis establishes a relevant basis for further research.

## Literaturverzeichnis

Adam H, Siebert NT, Bruns J, Wesselmann S. 2018. Krebspatienten qualitätsgesichert, multidisziplinär und evidenzbasiert versorgen: das Zertifizierungssystem der deutschen Krebsgesellschaft. BARMER Gesundheitswesen aktuell:136–154.

ÄKzert. 2014. Verfahren zur Zertifizierung von Brustzentren in NRW. Ärztekammer Westphalen-Lippe (Hrsg), Münster.

Altenhofen L. 2016. Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland. Berichtszeitraum 2014. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 12. Jahresbericht, Version 2 im Auftrag des GKV-Spitzenverbands und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Köln.

AOK PLUS. 2013. Strukturdaten der AOK PLUS. Stand 30.06.2013 [Aufruf am: 14.10.2018] URL: [https://www.aokplus-online.de/fileadmin/user/Redakteur/9\\_Satzung\\_Bilanzen/Strukturdaten\\_AOK\\_PLUS.pdf](https://www.aokplus-online.de/fileadmin/user/Redakteur/9_Satzung_Bilanzen/Strukturdaten_AOK_PLUS.pdf).

Arnold K, Druschke D, Heinrich L, Stephan V, Tesch F, Grählert X, Swart E, Rüdiger M, Reichert J, Schmitt J. 2016. Gezielte psychologisch-sozialmedizinische Frühgeborenenversorgung - Effekte in Bezug auf Lebensqualität, kindliche Entwicklung und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen : Schlussbericht : Laufzeit: 01.10.2013-31.10.2016. [Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus] DOI: 10.2314/GBV:1028120214.

Beckmann MW, Bani MR, Loehberg CR, Hildebrandt T, Schrauder MG, Wagner S, Fasching PA, Lux MP. 2009. Are Certified Breast Centers Cost-Effective? Breast Care 4(4):245–250.

Beckmann MW, Brucker C, Hanf V, Rauh C, Bani MR, Knob S, Petsch S, Schick S, Fasching PA, Hartmann A, Lux MP, Häberle L. 2011. Quality Assured Health Care in Certified Breast Centers and Improvement of the Prognosis of Breast Cancer Patients. Onkologie 34(7):362–367.

Birkmeyer NJO, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. 2005. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? Cancer 103(3):435–441.

- Boniol M, Autier P, Gandini S. 2015. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open* 5(9):e008158.
- Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. 2012. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol* 66(2):201–211.
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. 2016. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany: An Analysis of Time Trends in the First Ten Years After the Introduction of Screening Colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int* 113(7):101–106.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. *Bundesanzeiger* 31:871.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2017a. Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse. Hausdruckerei des BMAS, Bonn.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2017b. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Krebsfrüherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL). *Bundesanzeiger*, AT 07.11.2017 B3.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2018. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL): Anpassung der Dokumentation der Früherkennungsuntersuchungen auf Hautkrebs. *Bundesanzeiger* AT 06042018 B3, AT 06.04.2018 B3.
- Cust AE, Aitken JF, Baade PD, Whiteman DC, Soyer HP, Janda M. 2018. Why a randomized melanoma screening trial may be a good idea. *Br J Dermatol* 179(5):1227–1228.
- Datzmann T, Trautmann F, Tesch F, Mies A, Hofbauer LC, Platzbecker U, Schmitt J. 2018. Associations of myeloid hematological diseases of the elderly with osteoporosis: A longitudinal analysis of routine health care data. *Leuk Res* 69:81–86.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. 2019. Zertifizierungen der DGAV. [Aufruf am: 03.01.2019] URL: <http://dgav.de/savc/zertifizierungen.html>.
- DGHO. 2010. Grundsatzpapier „Onkologische Zentren“ Version 2.4. Berlin.

- Drepper J, Semler S. 2015. IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung - Aktueller Stand und Handlungsbedarf. TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V., Berlin.
- Eberlein-Gonska M, Schellong S, Baumann M. 2007. Zertifizierte Medizinische Zentren: Ein messbarer Vorteil für die Patientenversorgung?! Z Evid Fortb Qual Gesundheitswes 101(3):173–179.
- Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW, Katalinic A. 2014. Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence. J Invest Dermatol 134(1):43–50.
- Enthaler N, Sönnichsen A. 2013. Die Effektivität der Melanom-Früherkennungsuntersuchung. ZFA 89(5):215–220.
- Ernstmann N, Pfaff H. 2017. Versorgungsforschung in der Onkologie: Aktueller Stand und zukünftige Aufgaben. Onkologie 23(11):875–881.
- Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. 2013. Late Recurrence in Melanoma: Clinical Implications of Lost Dormancy. J Am Coll Surg 217(1):27–34.
- Farin E, Möhler R, Meyer G. 2017. Doppelte Komplexität: komplexe Interventionen in komplexen Kontexten. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg) Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Schattauer, Stuttgart, S. 84-89.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 49(6):1374–1403.
- Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Geförderte Projekte zu den Förderbekanntmachungen vom 8. April 2016, vom 20. Februar 2017 und vom 20. Oktober 2017. [Aufruf am: 22.12.2018] URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/>.
- Gemeinsames Krebsregister (GKR). 2016. Krebs in Sachsen 2012-2013 (Landesbericht). Berlin.

Gilbert R, Lafferty R, Hagger-Johnson G, Harron K, Zhang L-C, Smith P, Dibben C, Goldstein H. 2018. GUILD: GUIDance for Information about Linking Data sets. *J Public Health* 40(1):191–198.

Glaeske G. 2017. Professionen im Gesundheitssystem. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg) *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. 2., vollständig überarbeitete Auflage.* Schattauer, Stuttgart, S. 197-200.

Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggjenjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T, Schubert I, Trampisch H-J, Windeler J. 2009. Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen*, 71(10):685–693.

Gøtzsche PC, Nielsen M. 2011. Screening for breast cancer with mammography. In: The Cochrane Collaboration (Hrsg) *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub4.

Goulart JM, Quigley EA, Dusza S, Jewell ST, Alexander G, Asgari MM, Eide MJ, Fletcher SW, Geller AC, Marghoob AA, Weinstock MA, Halpern AC, INFORMED (INternet curriculum FOR Melanoma Early Detection) Group. 2011. Skin Cancer Education for Primary Care Physicians: A Systematic Review of Published Evaluated Interventions. *J Gen Intern Med* 26(9):1027–1035.

Halvorsen JA, Løberg M, Gjersvik P, Roscher I, Veierød MB, Robsahm TE, Nilsen LTN, Kalager M, Bretthauer M. 2018. Why a randomized melanoma screening trial is not a good idea. *Br J Dermatol* 179:532–533.

Heil J, Gondos A, Rauch G, Marmé F, Rom J, Golatta M, Junkermann H, Sinn P, Aulmann S, Debus J, Hof H, Schütz F, Brenner H, Sohn C, Schneeweiss A. 2012. Outcome analysis of patients with primary breast cancer initially treated at a certified academic breast unit. *Breast* 21(3):303–308.

Hoffmann F, Andersohn F, Giersiepen K, Scharnetzky E, Garbe E. 2008. Validierung von Sekundärdaten: Grenzen und Möglichkeiten. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 51(10):1118–1126.

Hoffmann F, Glaeske G. 2017. Analyse von Routinedaten. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg) *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. 2., vollständig überarbeitete Auflage.* Schattauer, Stuttgart, S. 122-127.

Hoffmann W, van den Berg N, Glaeske G. 2017. Versorgungsepidemiologische Methoden und analytische Studiendesigns. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg) Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Schattauer, Stuttgart, S. 72-76.

Hoorens I, Vossaert K, Pil L, Boone B, De Schepper S, Ongenaes K, Annemans L, Chevolet I, Brochez L. 2016. Total-Body Examination vs Lesion-Directed Skin Cancer Screening. *JAMA Dermatol* 152(1):27.

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. 2011. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review: SCREENING FOR PROSTATE CANCER. *BJU International* 107(6):882–891.

Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. 2018. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*:k3519 DOI: 10.1136/bmj.k3519.

Johnson MM, Leachman SA, Aspinwall LG, Cranmer LD, Wisco OJ. 2017. Skin cancer screening: recommendations for data-driven screening guidelines and a review of the US Preventive Services Task Force controversy. *Melanoma Manag* 4(1):13–37.

Kaiser M, Schiller J, Schreckenberger C. 2018. The effectiveness of a population-based skin cancer screening program: evidence from Germany. *Eur J Health Econ* 19(3):355–367.

Kampfenkel T, Arning A, Heidinger O, Jürgens H, Koch R. 2016. Therapie des kolorektalen Karzinoms in zertifizierten Darmkrebszentren: Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit innovativer Datengenerierung. *Onkologie* 22(12):984–991.

Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. 2015. Skin Cancer Screening in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 112(38):629–634.

Keinki C, Ruetters D, Liebl P, Schroth S, Prott F-J, Micke O, Fuxius S. 2016. Is there evidence for better health care for cancer patients in certified centers? A systematic review. *J Public Health* 24(4):351–361.

Klaue H. 2011. Zertifizierung von Darmkrebszentren - eine kritische Standortbestimmung anhand ungeklärter Aspekte. *Zentralbl Chir* 138(1):38–44.

- Klinkhammer-Schalke M, Gerken M, Barlag H, Teufel A. 2016. Nutzung von Krebsregisterdaten zur Messung der Qualität in der klinischen Onkologie und für Versorgungsforschung. *Onkologe* 22(3):192–197.
- Kowalski C, Wesselmann S, Kreienberg R, Schulte H, Pfaff H. 2012. The Patients' View On Accredited Breast Cancer Centers: Strengths and Potential for Improvement. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 72(2):137–143.
- Kowalski C, Wesselmann S, Kuhr K, Wallwiener D, Kreienberg R. 2015. Reply to Schrodi et al. 2015. *Breast J* 21(6):699–701.
- Kowalski C, Wesselmann S. 2016. Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft: Orientierung in komplexer Versorgungslandschaft. *Dtsch Arztebl Int* 113(6).
- Kowalski C, Kuhr K, Seufferlein T, Post S, Wesselmann S. 2017. Onkologische Versorgung – was macht die Qualität aus und wie können wir diese erfassen? *Onkologe* 23(1):52–56.
- Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG. 2013. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister vom 3. April 2013. *Bundesgesetzbl* 1(16):617–623.
- Kreienberg R, Schwentner L, Wöckel A, Wesselmann S. 2012. Hat sich die Versorgungsqualität von Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland verbessert? *Frauenarzt* 53(10):930–939.
- Kreienberg R, Wöckel A, Wischnewsky M. 2018. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *Breast* 40:54–59.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K. 2015. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 372(24):2353–2358.
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2011. Informationen für Antragsteller. Version 1.4 vom 30.12.2011 [Aufruf am: 29.09.2018] URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Antragstellung/2011-12-19\\_Info\\_fuer\\_Antragsteller.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Antragstellung/2011-12-19_Info_fuer_Antragsteller.pdf).

Leitlinienprogramm Onkologie. 2017. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL [Aufruf am: 20.10.2018] URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_KRK\\_2017-12\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2017-12_1.pdf).

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. 2013. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 14(12):1165–1174.

Lux, Biermann J, Dahl H, Matusiewicz D, Mostardt S, Nimptsch U, Wasem J, Walendzik A. 2014. Risikoadjustierung und Komorbiditäten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2., vollständig überarbeitete Auflage.* Verlag Hans Huber, Bern. S.411-423.

Lux M., Sell C, Fasching P, Seidl-Ertel J, Bani M, Schrauder M, Jud S, Loehberg C, Rauh C, Hartmann A, Schulz-Wendtland R, Strnad V, Beckmann M. 2014. Time and Resources Needed to Document Patients with Breast Cancer from Primary Diagnosis to Follow-up – Results of a Single-center Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74(8):743–751.

March S, Antoni M, Kieschke J, Kollhorst B, Maier B, Müller G, Sariyar M, Schulz M, Enno S, Zeidler J, Hoffmann F. 2018. Quo vadis Datenlinkage in Deutschland? Eine erste Bestandsaufnahme. *Gesundheitswesen*, 80(3):e20–e31.

Marckmann G, in der Schmitzen J. 2014. Krebsfrüherkennung aus Sicht der Public-Health-Ethik. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 57(3):327–333.

Matteucci Gothe R, Buchberger B. 2014. Bias und Confounding. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2., vollständig überarbeitete Auflage.* Verlag Hans Huber, Bern. S.411-423.

Moyer VA. 2012. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 157(2):120–134.

Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Weinstock MA, Williams HC, Zaidi AKM. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859) (9859):2197–2223.

Nationaler Krebsplan. 2011a. Handlungsfeld 1 - Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung [Aufruf am: 29.09.2018] URL:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/handlungsfeld-1.html>.

Nationaler Krebsplan. 2011b. Handlungsfeld 2 - Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung. [Aufruf am: 29.09.2018] URL:

<https://docplayer.org/18233611-Nationaler-krebsplan-handlungsfeld-2-weiterentwicklung-der-onkologischen-versorgungsstrukturen-und-der-qualitaetssicherung.html>.

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen. 2018. Data and Trial Management Unit. [Aufruf am: 19.10.2018] URL: <https://www.nct-dresden.de/forschung/core-units/nct-data-and-trial-management-unit.html>.

Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. 2016. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 164(4):244–255.

Paulson EC, Mitra N, Sonnad S, Armstrong K, Wirtalla C, Kelz RR, Mahmoud NN. 2008. National Cancer Institute Designation Predicts Improved Outcomes in Colorectal Cancer Surgery: *Ann Surg* 126:318–329.

Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Krämer A. 2014. Trends in Disease Burden in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 111(38):629–638.

Richter-Kuhlmann E. 2017. Nationaler Krebsplan. Ein Ziel - viele Akteure. *Dtsch Arztebl* 114(24):1168–1169.

Robert Koch-Institut und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2017. Krebs in Deutschland für die Jahre 2013/2014.

Rothgang H, Unger R. 2017. Demographischer Wandel. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg) *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Schattauer, Stuttgart, S. 340-345.

Schmitt J, Seidler A, Heinisch G, Sebastian G. 2011. Effectiveness of skin cancer screening for individuals age 14 to 34 years: Skin cancer screening at age 14 to 34 years. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9(8):608–616.

Schmitt J, Arnold K, Druschke D, Swart E, Grählert X, Maywald U, Fuchs A, Werblow A, Schemken M, Reichert J, Rüdiger M. 2016. Early comprehensive care of preterm infants—effects on quality of life, childhood development, and healthcare utilization: study protocol for a cohort study linking administrative healthcare data with patient reported primary data. *BMC Pediatrics*, 16(1).

Schneider JS, Moore DH, Mendelsohn ML. 2008. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *J Am Acad Dermatol* 58(5):741–749.

Schrapppe M, Pfaff H. 2017. Versorgungsforschung: Grundlagen und Konzept. In: Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrapppe M (Hrsg) *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Schattauer, Stuttgart, S. 2-10.

Schrodi S, Tillack A, Niedostatek A, Werner C, Schubert-Fritschle G, Engel J. 2015. No Survival Benefit for Patients with Treatment in Certified Breast Centers-A Population-based Evaluation of German Cancer Registry Data. *Breast J* 21(5):490–500.

Schubert I, Köster I. 2014. Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Verlag Hans Huber, Bern. S.358-368.

Smith AW, Reeve BB, Bellizzi KM, Harlan LC, Klabunde CN, Amsellem M, Bierman AS, Hays RD. 2008. Cancer, comorbidities, and health-related quality of life of older adults. *Health Care Financ Rev* 29(4):41–56.

Spix C, Blettner M. 2012. Screening: Teil 19 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 109(21):385–390.

Stang A, Garbe C, Autier P, Jöckel K-H. 2016. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer* 64:83–88.

Stang A, Jöckel K-H, Heidinger O. 2018. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000–2015). *Eur J Epidemiol* 33(3):303–312.

Starker A, Saß A-C. 2013. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 56(5–6):858–867.

Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017a. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008 - Fachserie 12 Reihe 7.2.

Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017b. Krankheitskosten 2015 - Fachserie 12 Reihe 7.2.1.

Swart E, Bitzer E, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, Maier B, March S, Petzold T, Röhrig R, Rommel A, Schink T, Wagner C, Wobbe S, Schmitt J. 2016. STandardisierte BerichtsROUTine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 78(1):145–160.

Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe T, Ihle P. 2015. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. Gesundheitswesen 77(2):120–126.

Swart E, Ihle P, Gothe D, Matusiewicz M (Hrsg). 2014. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2. Auflage. Verlag Hans Huber, Bern.

Trautmann F, Schuler M, Schmitt J. 2015. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care. Cancer Epidemiol 39(3):440–446.

Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. 2016. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. Br J Dermatol 175(5):912–919.

Trautmann F, Singer S, Schmitt J. 2017. Patients with soft tissue sarcoma comprise a higher probability of comorbidities than cancer-free individuals. A secondary data analysis. Eur J Cancer Care 26(6):e12605.

Trautmann F, Hentschel L, Schmitt J. 2018. Psychische Begleiterkrankungen beim Knochen- und Weichteilsarkom. Onkologie 24(3):247–252.

Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. 2018. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. Eur J Surg Oncol 44(9):1324–1330.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. 2018. Qualitätsmanagement in zertifizierten Krebszentren zählt sich aus [Aufruf am: 27.10.2018] URL: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/presse/aktuelle-medien-informationen/qualitaetsmanagement-in-zertifizierten-krebszentren-zahlt-sich-aus>.

Veit C, Lüken F, Melsheimer O. 2015. Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, Abschlussbericht 2009-2010 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2015 [Aufruf am: 13.10.2018] URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3907/2015-03-11\\_BQS\\_HKS-Abschlussbericht-2009-2010.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3907/2015-03-11_BQS_HKS-Abschlussbericht-2009-2010.pdf).

Vermeer NCA, Snijders HS, Holman FA, Liefers GJ, Bastiaannet E, van de Velde CJH, Peeters KCMJ. 2017. Colorectal cancer screening: Systematic review of screen-related morbidity and mortality. *Cancer Treat Rev* 54:87–98.

Völkel V, Draeger T, Gerken M, Fürst A, Klinkhammer-Schalke M. 2018. Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen: Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern. *Gesundheitswesen* DOI: 10.1055/a-0591-3827.

Wagner C. 2014. Die Population unter Risiko bei Prävalenz- und Inzidenzschätzungen - Nennerkonzepte. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Verlag Hans Huber, Bern, 2014. S.376-388.

Weidner H, Rauner M, Trautmann F, Schmitt J, Balaian E, Mies A, Helas S, Baschant U, Khandanpour C, Bornhäuser M, Hofbauer LC, Platzbecker U. 2017. Myelodysplastic syndromes and bone loss in mice and men. *Leukemia* 31(4):1003–1007.

Weikert S, Baumunk D, Stephan C, Cash H, Jahnke K, Steiner U, Werthemann P, Kempkensteffen C, Magheli A, Hinz S, Jagota A, Reichelt U, Busch J, Klopff C, Miller K, Schostak M. 2011. Etablierung von interdisziplinären Prostatakrebszentren nach den Empfehlungen der DKG: Eine Kosten-Nutzen-Analyse 3 Jahre nach Zertifizierung. *Urologe* 50(9):1083–1088.

Weißflog G, Götze H, Klinitzke G, Distler W, Brähler E, Ernst J. 2011. Größere Patientenorientierung durch zertifizierte Zentren in der Onkologie?: Patientenzufriedenheit von Brustkrebspatientinnen aus zertifizierten Zentren und nicht-zentrumbasierten Krankenhäusern. *Z Psychosom Med Psychother* 57(4):343–355.

Weißflog G, Singer S, Meyer A, Wittekind C, Dietrich A, Weimann A, Brähler E, Ernst J. 2012. Quality of Life of Colorectal Cancer Patients in Certified Centers versus Non-Certified Hospitals. *Onkologie* 35(4):162–168.

Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. 2016. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 316(4):436.

Wesselmann S, Benz S, Graeven U. 2014. Qualitätssicherung in der Onkologie - zertifizierte Netzwerke für Patienten. *ZFA* 90:11.

Zentrum für Krebsregisterdaten. 2018. Datenbankabfrage - Rohe Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner. [Aufruf am: 07.10.2018] URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).

Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg.). 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin.

## **Eigenanteil**

Die Autorin der vorliegenden kumulativen Dissertation trug zu jeder Zeit maßgeblich zur Konzeption der Studien bei. Sämtliche Analysen wurden selbstständig und ohne Unterstützungsleistungen Dritter geplant und durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die Erstellung der Publikationen federführend durch die Autorin dieser Dissertation.

Der Eigenanteil zur Analyse der Inanspruchnahme und Wirksamkeit des Hautkrebscreenings umfasst im Wesentlichen die Planung der durchzuführenden Analysen, die Recherche und Identifikation relevanter Diagnosen, Prozeduren und verordneter Wirkstoffe in den entsprechenden Klassifikationssystemen, das Verfassen des statistischen Analyseplans, die Abfrage der erforderlichen Daten aus einer SQL-Datenbank, die Durchführung der Datenaufbereitung, der Plausibilitätskontrollen und der statistischen Analysen, die Literaturrecherche zur Einordnung der Studienergebnisse, das Verfassen des Manuskriptes und dessen Publikation im British Journal of Dermatology sowie die Vorstellung der Ergebnisse auf nationalen und internationalen Fachtagungen.

Für die Analyse zur Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung in zertifizierten Darmkrebszentren umfasst der Eigenanteil im Wesentlichen das Verfassen des Studienprotokolls, die Planung der durchzuführenden Analysen, das Verfassen des statistischen Analyseplans, die Einholung des Ethikvotums, die Registrierung der Studie in der Datenbank Versorgungsforschung Deutschland, die Durchführung der Datenaufbereitung sowie der Plausibilitätskontrollen, die Durchführung der statistischen Analysen, die Literaturrecherche zur Einordnung der Studienergebnisse, das Erstellen des statistischen Berichtes sowie das Verfassen des Manuskriptes und dessen Publikation im European Journal of Surgical Oncology.

Die Autorin hat sämtliche Entwürfe der Publikationen verfasst und diese zur Begutachtung in den jeweiligen internationalen Fachzeitschriften eingereicht. Die Abwicklung des Peer-Review-Verfahrens, die Bearbeitung der Kommentare der Gutachterinnen und Gutachter sowie die gegebenenfalls erforderliche punktuelle Überarbeitung der Manuskripte wurden durch die Autorin der vorliegenden Arbeit federführend umgesetzt.

## Weitere aus der Dissertation hervorgegangene Veröffentlichungen

### Vorträge

**Trautmann F**, Schmitt J. Wirksamkeit des GKV-Hautkrebsscreenings. Was können Sekundärdaten leisten? 48. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Berlin, 29. April 2015. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2015); 13(Suppl.1): 21.

**Trautmann F**, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Utilization of the German skin cancer screening program, effects on melanoma incidence and disease severity – a secondary data-based analysis. Gemeinsame Jahrestagung der GMDS, DGEpi, IEA-EEF und der EFMI, München, 1. September 2016.

**Trautmann F**, Reißfelder C, Schmitt J. Wirksamkeit operativer Behandlungen von Patienten mit Kolonkarzinom in zertifizierten Krebszentren. Eine Sekundärdaten-basierte Kohortenstudie. 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF), Berlin, 4.-6. Oktober 2017. German Medical Science (2017); M0371.

Reißfelder C, **Trautmann F**, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Wirksamkeit operativer Behandlungen von Patienten mit Kolonkarzinom in zertifizierten Krebszentren. Eine Sekundärdaten-basierte Kohortenstudie. 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Dresden, 13. - 16. September 2017. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Zeitschrift für Gastroenterologie (2017); 55(08): e57-e299

## Weitere Publikationen der Autorin im Fachgebiet Onkologie

### 2018

**Trautmann F**, Hentschel H, Schmitt J. 2018. Psychische Begleiterkrankungen beim Knochen- und Weichteilsarkom. *Onkologie* 24(3):247-252.

Datzmann T, **Trautmann F**, Tesch F, Mies A, Hofbauer LC, Platzbecker U, Schmitt J. 2018. Associations of myeloid hematological diseases of the elderly with osteoporosis: A longitudinal analysis of routine health care data. *Leuk Res* 69(2018):81-86.

Datzmann T, Markevych I, **Trautmann F**, Heinrich J, Schmitt J, Tesch F. 2018. Outdoor air pollution, green space, and cancer incidence in Saxony: a semi-individual cohort study. *BMC Public Health* 18(1):715.

Schmitt J, Haufe E, **Trautmann F**, Diepgen TL and the FB-181 study group. 2018. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Br J Dermatol* 178(2):462-472.

Schmitt J, Haufe E, **Trautmann F**, Diepgen TL and the FB-181 study group. 2018. Occupational UV-Exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J Occup Environ Med* 60(1):36-43.

### 2017

**Trautmann F**, Singer S, Schmitt J. 2017. Patients with soft tissue sarcoma comprise a higher probability of comorbidities than cancer-free individuals. A secondary data analysis. *Euro J Cancer Care* 26(6).

Weidner H, Rauner M, **Trautmann F**, Schmitt J, Balaian E, Mies A, Helas S, Baschant U, Khandanpour C, Bornhäuser M, Hofbauer LC, Platzbecker U. 2017. Myelodysplastic syndromes and bone loss in mice and men. *Leukemia* 31(4), 1003-1007.

Schuler M, Schildmann J, **Trautmann F**, Hentschel L, Hornemann B, Rentsch A, Ehninger G, Schmitt J. 2017. Cancer patients' control preferences in decision making and associations with patient-reported outcomes: a prospective study in an outpatient cancer center. *Supp Care Cancer* 25(9):2753-2760.

Schuler M, **Trautmann F**, Radloff M, Hentschel L, Petzold T, Eberlein-Gonska M, Ehninger G, Schmitt J. 2017. Implementation and first results of a tablet-based assessment referring to patient-reported outcomes in an inpatient cancer care unit. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 121:64-72.

## **2016**

**Trautmann F**, Hentschel L, Hornemann B, Rentsch A, Baumann M, Ehninger G, Schmitt J, Schuler M. 2016. Electronic real-time assessment of patient-reported outcomes in routine care. First findings and experiences from the implementation in a comprehensive cancer center. *Supp Care Cancer* 24(7):3047-56.

Schuler MK, **Trautmann F**, Radloff M, Schmädig R, Hentschel L, Eberlein-Gonska M, Petzold T, Vetter H, Oberlack S, Ehninger G, Schmitt J. 2016. Implementation of a mobile inpatient quality of life (QoL) assessment for oncology nursing. *Supp Care Cancer* 24(8):3391-3399.

Schuler M, Hentschel L, **Trautmann F**, Kasper B, Hohenberger P, Schmitt J. 2016. Krankheitslast und Versorgungssituation bei Sarkompatienten. Eine nationale prospektive Kohortenstudie gefördert von der Deutschen Krebshilfe. *Forum* 31(5):425-427.

## **2015**

**Trautmann F**, Schuler M, Schmitt J. 2015. Burden of Soft-Tissue and Bone sarcoma in routine care. Estimation of incidence, prevalence and survival for health services research. *Cancer Epidemiol* 39(3):440-446.

## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit ausdrücklich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Planung und der Umsetzung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schmitt für die ständige Hilfsbereitschaft, die Unterstützung beim Anfertigen und dem Ermöglichen dieser Arbeit.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung möchte ich ebenfalls für ihre Unterstützung danken. Besonderer Dank gilt hierbei Veronika Bierbaum für die konstruktiven Diskussionen zum Thema sowie Beate Brecht für die Unterstützung bei der technischen Umsetzung der Datenbankabfragen.

Weiterer Dank gilt der AOK PLUS für die Bereitstellung der verwendeten Daten und dem konstruktiven Austausch im Rahmen beider Studien.

Ganz besonders und herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für die tatkräftige und vielseitige Unterstützung zu allen Zeiten meiner gesamten Ausbildung bedanken. Besonderer Dank gilt zudem Florian Heinze für die verständnisvolle und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft beim Anfertigen der Arbeit und Philipp Höhlig für die vielfältigen Hinweise bei der Erstellung des Manuskriptes.

## **Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens**

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: entfällt

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:

- Trautmann F, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Effects of the German skin cancer screening programme on melanoma incidence and indicators of disease severity. *British Journal of Dermatology* (2016); 175(5):912-919.
- Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M, Weitz J, Schmitt J. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *European Journal of Surgical Oncology* (2018); 44(9): 1324-1330.

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Dresden, 24.01.2019

## **Erklärung über die Einhaltung rechtlicher Vorschriften**

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission EK 109032017

die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes  
Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung: entfällt

die Einhaltung des Gentechnikgesetzes Projektnummer: entfällt

die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, den 24.01.2019