

Die Behandlung in zertifizierten Brustkrebszentren verbessert die Überlebenschancen von Patient*innen mit Brustkrebs

Evidenz versorgungsnaher Daten aus der WiZen-Studie

Treatment in Certified Breast Cancer Centers Improves Chances of Survival of Patients with Breast Cancer

Evidence Based on Health Care Data from the WiZen Study



Autorinnen/Autoren

Olaf Schoffer^{1†}, Pauline Wimberger^{2,3†}, Michael Gerken⁴, Veronika Bierbaum¹, Christoph Bobeth¹, Martin Rößler¹, Patrik Dröge⁵, Thomas Ruhne⁵, Christian Günster⁵, Kees Kleihues-van Tol⁶, Theresa Link^{2,3}, Anton Scharl⁷, Elisabeth C. Inwald⁸, Karin Kast⁹, Thomas Papathemelis¹⁰, Olaf Ortmann⁸, Monika Klinkhammer-Schalke^{4,6}, Jochen Schmitt¹

Institute

- Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Germany
- Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Germany
- National Center of Tumor Diseases (NCT) Dresden, Dresden
- Tumorzentrum Regensburg, Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Regensburg, Germany
- Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin, Germany
- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V., Berlin, Germany
- Onkologische Fachklinik Bad Trissl, Oberaudorf, Germany
- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Lehrstuhl der Universität Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Germany
- Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und Centrum für Integrierte Onkologie, Universität zu Köln, Köln, Germany
- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg, Germany

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Zertifizierung, Ergebnisqualität, versorgungsnaher Daten, Versorgungsforschung

Key words

breast cancer, certification, outcome quality, health care research, health care-related data

eingereicht 14.8.2023

akzeptiert nach Revision 16.11.2023

online publiziert 9.1.2024

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 153–163

DOI 10.1055/a-1869-1772

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. Olaf Schoffer

Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Germany
olaf.schoffer@ukdd.de

English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-1869-1772>.

Additional material is available at

<https://doi.org/10.1055/a-1869-1772>.

† Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Zertifizierte Brustkrebszentren bieten spezifische Qualitätsstandards für die Struktur, Diagnostik und Behandlungsverfahren, beispielsweise der Mammachirurgie, medikamentösen Tumortherapie, Strahlentherapie und psychosozialen Unterstützung, mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse für Brustkrebspatient*innen zu verbessern. Die Frage ist jedoch, ob Patient*innen mit primärem Brustkrebs ein längeres Überleben haben, wenn sie in einem zertifizierten Brustkrebszentrum behandelt werden, im Vergleich zur Behandlung außerhalb dieser Zentren.

Methoden

Wir verwendeten patient*innenspezifische Informationen (demografische Merkmale, Diagnosen, Behandlungen) aus den Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und klinischer Krebsregister (KKR) für den Zeitraum 2009–2017 sowie Krankenhausmerkmale aus den Standardisierten Qualitätsberichten. Wir untersuchten mittels multivariabler Cox-Regressionen Unterschiede im Überleben zwischen Patient*innen, die in Kliniken mit und ohne Zertifizierung als Brustkrebszentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) behandelt wurden.

Ergebnisse

Die Stichprobe umfasste 143 720 (GKV-Daten) bzw. 59 780 (KKR-Daten) Patient*innen mit Brustkrebs, die in 1010 Krankenhäusern behandelt wurden (280 DKG-zertifiziert, 730 nicht DKG-zertifiziert). 63,5% (GKV-Daten) bzw. 66,7% (KKR-Daten) der Patient*innen wurden in DKG-zertifizierten Brustkrebszentren behandelt. Cox-Regressionen für das Gesamtüberleben, bei denen Patienten- und Krankenhausmerkmale berücksichtigt wurden, ergaben ein signifikant niedrigeres Sterberisiko für Patient*innen, die in DKG-zertifizierten Brustkrebszentren behandelt wurden (GKV-Daten: HR = 0,77, 95%-KI = 0,74–0,81; KKR-Daten: HR = 0,88, 95%-KI = 0,85–0,92). Dieses Ergebnis blieb auch in mehreren Sensitivitätsanalysen stabil, einschließlich stratifizierter Schätzungen für Untergruppen von Patient*innen und Krankenhäusern. Für das rezidivfreie Überleben war der Effekt noch stärker ausgeprägt (KKR-Daten: HR = 0,78, 95%-KI = 0,74–0,82).

Schlussfolgerungen

Patient*innen, die von einem interdisziplinären Team in einem DKG-zertifizierten Brustkrebszentrum behandelt wurden, wiesen ein deutlich und statistisch signifikant verbessertes Überleben auf. Die Zertifizierung ist somit ein wirksames Mittel zur Verbesserung der Versorgungsqualität, und es sollten mehr Patient*innen in zertifizierten Brustkrebszentren behandelt werden.

ABSTRACT

Introduction

Certified breast cancer centers offer specific quality standards in terms of their structure, diagnostic and treatment approaches with regards to breast surgery, drug-based cancer therapy, radiotherapy, and psychosocial support. Such centers aim to improve treatment outcomes of breast cancer patients. The question investigated here was whether patients with primary breast cancer have a longer overall survival if they are treated in a certified breast cancer center compared to treatment outside these centers.

Methods

We used patient-specific data (demographics, diagnoses, treatments) obtained from data held by mandatory health insurance companies (*gesetzliche Krankenversicherung*, GKV) and clinical cancer registries (KKR) for the period 2009–2017 as well as hospital characteristics recorded in standardized quality reports. Using multivariable Cox regression analysis, we investigated differences in survival between patients treated in hospitals certified as breast cancer centers by the German Cancer Society (DKG) and patients treated in hospitals which had not been certified by the DKG.

Results

The sample population consisted of 143 720 (GKV data) and 59 780 (KKR data) patients with breast cancer, who were treated in 1010 hospitals across Germany (280 DKG-certified, 730 not DKG-certified). 63.5% (GKV data) and 66.7% (KKR data) of patients, respectively, were treated in DKG-certified breast cancer centers. Cox regression analysis for overall survival which included patient and hospital characteristics found a significantly lower mortality risk for patients treated in DKG-certified breast cancer centers (GKV data: HR = 0.77, 95% CI = 0.74–0.81; KKR data: HR = 0.88, 95% CI = 0.85–0.92). This result remained stable even after several sensitivity analyses including stratified estimates for subgroups of patients and hospitals. The effect was even more pronounced for recurrence-free survival (KKR data: HR = 0.78, 95% CI = 0.74–0.82).

Conclusions

Patients who are treated by an interdisciplinary team in a DKG-certified breast cancer had clear and statistically significantly better survival rates. Certification is therefore an effective means of improving the quality of care, and more patients should be treated in certified breast cancer centers.

Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. So sind im Jahr 2019 laut Robert Koch-Institut 71 375 Neuerkrankungen bei Frauen (ICD-10 C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse) zu verzeichnen, und die jährliche standardisierte Inzidenzrate (pro 100 000 Personen, ESR) war 114,6 bei Frauen und 1,2 bei Männern [1]. Zusätzlich werden jährlich ca. 6000 Neudiagnosen eines Carcinoma in situ (DCIS) dokumentiert. Somit erkrankt ca. jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Outcome dieser sehr großen Population hat somit für die Gesamtbevölkerung hohe ökonomische und gesundheitspolitische Relevanz. Das aktuelle 5-Jahres-Gesamtüberleben war 88% für Frauen und 84% bei Männern [2]. Seit 1990 sank für Brustkrebspatient*innen die Mortalitätsrate stetig, am meisten für Frauen zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr [2]. Dies ist auch die Altersgruppe, bei der zwischen 2005 und 2009 das flächendeckende Mammographie-Screening eingeführt wurde, wodurch im Vergleich zur Ära vor dem Screening weniger fortgeschrittene Tumoren und stattdessen häufiger kleinere Tumoren und Carcinoma-in-situ-Fälle diagnostiziert wurden [2].

Durch Fortschritte in der Brustkrebstherapie konnte die Chance von Langzeitüberlebenden relevant erhöht werden. Insbesondere in der letzten Dekade wurden personalisierte, zielgerichtete und multimodale Therapien in Abhängigkeit von der Tumorbologie eingeführt. Die systemische Therapie des Mammakarzinoms hängt vom intrinsischen Subtyp ab. Der (Steroid-)Hormonrezeptorstatus, der HER2/neu-Rezeptor-Status, das Grading und auch der Proliferationsmarker Ki-67 sind entscheidend für das individualisierte therapeutische Vorgehen. Prognose- und prädiktive Faktoren bestimmen die Therapiewahl. Neben der Tumorbologie ist das Stadium der Erkrankung entscheidend für das Überleben. Nicht nur beim frühen Mammakarzinom, auch in der metastasierten Situation gab es große Fortschritte. Mit zielgerichteten Therapien kann häufig eine Chronifizierung der Erkrankung erreicht werden. Diese hat neben der Lebensverlängerung das Ziel, die Lebensqualität durch gut verträgliche Therapien zu erhalten.

Zertifizierungsprogramme wurden eingerichtet, um das Ziel des Nationalen Krebsplanes für Krebspatient*innen umzusetzen, eine qualitativ hochwertige evidenzbasierte leitliniengerechte Therapie zu erhalten, um damit das Überleben zu verbessern. In Deutschland werden vornehmlich organspezifische Zertifizierungsprogramme von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) angeboten. Diese Zertifizierung kann unabhängig von einer Zertifizierung nach ISO (z. B. DIN EN ISO 9001) erfolgen und sollte mit dieser nicht vermengt werden, da bei ISO keine inhaltlich onkologischen Qualitätsparameter evaluiert werden. Die DKG führte die Zertifizierung von Brustkrebszentren im Jahr 2003 ein [3]. Aktuell gibt es 248 DKG-zertifizierte Brustkrebszentren [4]. Frühere Studien zeigten differierende Ergebnisse bezüglich des Outcomes von Patient*innen, die in zertifizierten Brustkrebszentren therapiert wurden, im Vergleich zur Behandlung in nicht zertifizierten Kliniken [5, 6, 7]. Limitationen dieser früheren Publikationen sind die regionale Beschränkung, das limitierte Zeitfenster und die geringen Fallzahlen.

Unsere hier vorgestellte Analyse untersucht an einem großen Gesamtkollektiv Unterschiede im Überleben bei Patient*innen, die in DKG-zertifizierten Brustkrebszentren behandelt wurden, versus Patient*innen, die in nicht zertifizierten Kliniken versorgt wurden, mit der Hypothese, dass Patient*innen von einer Therapie in zertifizierten Zentren profitieren.

Material und Methoden

WiZen-Studie

Im Rahmen der Kohortenstudie zur „Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren“ (WiZen) wurde untersucht, ob DKG-zertifizierte Krebszentren gegenüber nicht DKG-zertifizierten Krankenhäusern in Deutschland Vorteile hinsichtlich des Überlebens von Patient*innen mit verschiedenen Krebserkrankungen aufweisen. Das Projekt wurde vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefördert (Förderkennzeichen 01 VSF17 020). Dabei wurden Patient*innen mit Brustkrebs, Darmkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Kopf- und Halstumoren, Hirntumoren oder gynäkologischen Tumoren betrachtet. Nachfolgend werden die Ergebnisse für Patient*innen mit Brustkrebs vorgestellt.

Datengrundlage

Datengrundlage waren einerseits bundesweite, anonymisierte Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für AOK-Versicherte für den Untersuchungszeitraum 2006–2017, bereitgestellt durch das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO). Leistungs- und Stammdaten aus den Leistungsbereichen Versicherten-Stammdaten nach § 284 SGB V, ambulante Versorgung (§ 295 SGB V), stationäre Versorgung (§ 301 SGB V) und Arzneimittelverordnungen (§ 300 Abs. 1 SGB V) wurden für Analysen sektorenübergreifend zusammengeführt. Zur Bestimmung inzidenter Krebserkrankungen wurde eine Phase mit Diagnosefreiheit in den Jahren 2006–2008 verwendet, sodass der Zeitraum 2009–2017 für Analysen zur Verfügung stand.

Datengrundlage bildeten andererseits anonymisierte Daten der Klinischen Krebsregister (KKR) Brandenburg, Dresden, Erfurt und Regensburg. Der gepoolte Datensatz umfasste die Erstdiagnosen des Zeitraumes 2006–2017 mit personenbezogenen Informationen sowie erkrankungsspezifischen Daten. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Analyseergebnissen der GKV-Daten wurde das Auswertekollektiv auf die Diagnosejahre 2009 bis 2017 beschränkt.

Zusätzlich zu den GKV- und KKR-Daten wurden Strukturmerkmale der Kliniken aus den öffentlich zugänglichen strukturierten Qualitätsberichten nach § 136 SGB V sowie Daten zur DKG-Zertifizierung von Krankenhäusern inklusive der Zeiträume der Zertifizierung verwendet. Im Rahmen der hier vorgestellten Ergebnisse wurden als Interventionsgruppe Patient*innen mit Behandlung in von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten Zentren (Organkrebszentren und Onkologische Zentren) berücksichtigt.

Die Daten wurden jeweils auf Patienten- und Krankenhausenebene anonymisiert und verschlüsselt übertragen. Die Pseudonymisierung auf beiden Ebenen wurde vom WIdO sowie den datenliefernden KKR durchgeführt und anschließend am Zentrum für

Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der Hochschulmedizin Dresden sowie dem Tumorzentrum Regensburg (TZR) am Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg ausgewertet. Die WiZen-Studie wurde von der Ethikkommission der TU Dresden genehmigt (Referenznummer: EK95 022 019) und bei ClinicalTrials.gov registriert (ID: NCT04334239). Die Datenverarbeitung und -analyse erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Datenschutz-Grundverordnung der Europäischen Union.

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patient*innen mit Diagnosealter von mindestens 18 Jahren und Erstdiagnose Brustkrebs (ICD-10-GM: C50, D05; vgl. [8]) in den Jahren 2009–2017. Die Auswahl der ICD-10-Ziffern wurde durch klinische Expertengremien festgelegt. Patient*innen mit identischem Erstdiagnose- und Sterbedatum sowie solche mit fehlenden bzw. unplausiblen Angaben zu Confoundern wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlüsse erfolgten in den GKV-Daten für Patient*innen ohne durchgängige Versicherung bei der AOK, ohne stationäre Hauptdiagnose (ICD-10-GM) der betrachteten Entität sowie bei Indexbehandlung in einer Klinik innerhalb eines Jahres vor Erteilung des DKG-Zertifikats. Als Indexbehandlung wurde die erste entitätsspezifische, stationäre Behandlung mit Haupt- oder Nebendiagnose der jeweiligen Entität definiert.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit ab Indexbehandlung (für GKV-Daten) bzw. Erstdiagnose (für KKR-Daten). Als Erstdiagnose galt das Datum der ersten histologischen Sicherung, ohne als Rezidiv registrierte Diagnosen (KKR). Überlebenszeiten von Patient*innen ohne Todesdatum oder mit Todesdatum nach 2017 wurden als rechts-zensiert zum Ende des Beobachtungszeitraums am 31.12.2017 behandelt. Lag in den KKR-Daten für Patient*innen ohne Todesdatum ein letztes bekanntes Datum mit Lebt-Meldung bis 2017 vor, wurde dieses zur Rechts-Zensierung genutzt. Die mittlere Follow-up-Zeit wurde anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode geschätzt [9].

Umzüge von Patient*innen hatten in den bundesweiten GKV-Daten keinen Einfluss auf die Vollständigkeit von Angaben. In Krebsregistern erfolgt bei Wegzug eines Patienten in das Einzugsgebiet eines anderen Registers eine Übermittlung der klinischen Daten im Rahmen des registerübergreifenden Datenaustausches.

Als weiterer Endpunkt wurde das rezidivfreie Überleben betrachtet. Hierbei kamen zum Ereignis „Tod“ lokale, regionale und Fernmetastasenrezidivereignisse hinzu. Bei zeitlich aufeinanderfolgenden Ereignissen wurde das erste Rezidivereignis berücksichtigt. Eine eindeutige Identifikation von Rezidivereignissen war nur in den KKR-Daten möglich, sodass rezidivfreies Überleben nur für KKR-Daten bestimmt wurde.

Intervention

Als Intervention wurde die Behandlung in einem DKG-zertifizierten Zentrum festgelegt. Patient*innen mit Erstbehandlung in einer zu diesem Zeitpunkt zertifizierten Klinik bildeten die Interventionsgruppe und die übrigen die Kontrollgruppe. Diese stellt eine so-

genannte komplexe Intervention dar [10]. Als Erstbehandlung galt, falls dokumentiert, der Zeitpunkt der Resektion bei Hauptdiagnose der jeweiligen Entität, ansonsten der erste Aufenthalt. Für die KKR-Daten wurde der DKG-Zertifizierungsstatus der behandelnden Klinik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose genutzt, sofern das Institutionskennzeichen vorlag. Andernfalls wurde die von allen Registern zur Verfügung gestellte fallbezogene Variable „Zentrumsbehandlung ja“ verwendet, die als Basis für die von den Registern zur Verfügung gestellten Audit-Auswertungen zu den regelmäßig erhobenen Kennzahlen dienen. Für Krankenhausverbände und Krankenhäuser mit mehreren Standorten, wurde, da eine direkte Zuordnung nicht möglich war, sämtlichen Krankenhäusern/Standorten der Status als DKG-zertifizierte Klinik zugewiesen, sofern ein Haus diesen Status innehatte.

Risikoadjustierung

Zur Risikoadjustierung der geschätzten Zentreffekte wurden auf Ebene der Patient*innen das gruppierte Alter, das Geschlecht, das Jahr der Diagnose bzw. der Indexbehandlung und die Erkrankungsschwere als Einflussgrößen einbezogen. Die Erkrankungsschwere wurde für die GKV-Daten anhand der Variablen Fernmetastasen, weitere onkologische Erkrankungen und Komorbiditäten operationalisiert. Für die KKR-Daten wurde die Erkrankungsschwere anhand der Variablen invasive Karzinome vs. Carcinoma in situ, Stadium (UICC), Grading, Lymphgefäß-/Veneninvasion, Hormon- und HER2/neu-Rezeptorstatus operationalisiert. Die entitätsspezifische Auswahl der Komorbiditäten erfolgte gemäß Elixhauser et al. [11] und unter Einbezug klinischer Expertise. Auf Ebene der Krankenhäuser wurde für die GKV-Daten die Bettenzahl, die Funktion als Universitätsklinikum und/oder Lehrkrankenhaus sowie die Trägerschaft des Krankenhauses aus den strukturierten Qualitätsberichten berücksichtigt. Im Rahmen des Projekts wurden verschiedene Modelle mit sukzessive zunehmender Variablenzahl gebildet. In der vorliegenden Publikation werden ausschließlich die vollständig adjustierten Modelle (d. h. inklusive aller möglichen Variablen) gezeigt. Eine komplette Übersicht aller Varianten der Risikoadjustierung kann dem Abschlussbericht entnommen werden [8].

Statistische Auswertung

Zur Schätzung der Zentreffekte unter Berücksichtigung der Effekte von möglichen erklärenden Variablen/Confoundern wurde das Gesamtüberleben mittels multivariabler Cox-Regression modelliert und daraus abgeleitete Hazard Ratios inkl. 95%-Konfidenzintervalle berichtet. Durch den Einbezug eines Random-Effects auf Ebene der Krankenhäuser innerhalb der GKV-Daten ermöglichen Cox-Modelle zudem die Abbildung möglicher Korrelation von Patientenoutcomes innerhalb der Kliniken [12]. Diese Modelle werden als Cox-Modelle mit Shared Frailty bezeichnet.

Ergebnisse

Beschreibung der betrachteten Population

Die Stichprobe umfasste 143 720 (GKV-Daten) bzw. 59 780 (KKR-Daten) Patient*innen mit Brustkrebs, die in 1010 Krankenhäusern behandelt wurden (280 DKG-zertifiziert, 730 nicht DKG-zertifiziert). 63,5% (n=91 269, GKV-Daten) bzw. 66,7% (n=39 859,

► **Tab. 1** Analysepopulationen (Brustkrebs – C50/D05) zertifiziert/nicht zertifiziert, Anzahl und prozentual nach Merkmalsgruppe für alle betrachteten Entitäten und Datenquellen.

Untersuchungseinheit	Merkmal	GKV-Daten		KKR-Daten	
		Zentrumsbehandlung			
		ja	nein	ja	nein
Patient*innen	Gesamt (n)	91 269	52 451	39 859	19 921
	Alter 18–59 J. (%)	33,4	30,2	42,9	39,5
	Alter 60–79 J. (%)	51,1	49,6	46,3	47,3
	Alter 80+ J. (%)	15,6	20,2	10,7	13,2
	Geschlecht weiblich (%)	99,1	98,8	99,2	99,0
	Fernmetastase C78/C79 (%)	13,4	11,6	7,2	6,7
	in situ D05 (%)	8,7	7,1	9,3	8,4
	Onkologische Zweiterkrankung (%)	16,3	15,9	–	–
	Grading G1/2 (%)	–	–	65,1	64,2
	Grading G3/4 (%)	–	–	24,6	23,4
	Grading GX/kA (%)	–	–	10,2	12,4
	Lymphgefäßinvasion L0 (%)	–	–	57,2	51,4
	Lymphgefäßinvasion L1 (%)	–	–	23,3	23,8
	Lymphgefäßinvasion LX/k. A. (%)	–	–	19,5	24,8
	Veneninvasion V0 (%)	–	–	76,2	70,2
	Veneninvasion V1/2 (%)	–	–	3,5	4,1
	Veneninvasion VX/k. A. (%)	–	–	20,3	25,7
	Hormonrezeptorstatus positiv (%)	–	–	84,0	75,1
	Hormonrezeptorstatus negativ (%)	–	–	10,0	5,8
	Hormonrezeptorstatus k. A. (%)	–	–	6,0	19,0
HER2/neu-Status gesamt positiv (%)	–	–	13,4	11,9	
HER2/neu-Status gesamt negativ (%)	–	–	80,7	76,0	
HER2/neu-Status gesamt k. A. (%)	–	–	5,8	12,1	
Kliniken	Gesamt (n)	280	730	–	–
	1–299 Betten (%)	21,8	64,5	–	–
	300–499 Betten (%)	32,1	24,2	–	–
	500–999 Betten (%)	30,7	10,1	–	–
	1000+ Betten (%)	15,4	1,1	–	–

– = Wert nicht zu bestimmen für die jeweilige Datenquelle; k. A. = keine Angabe

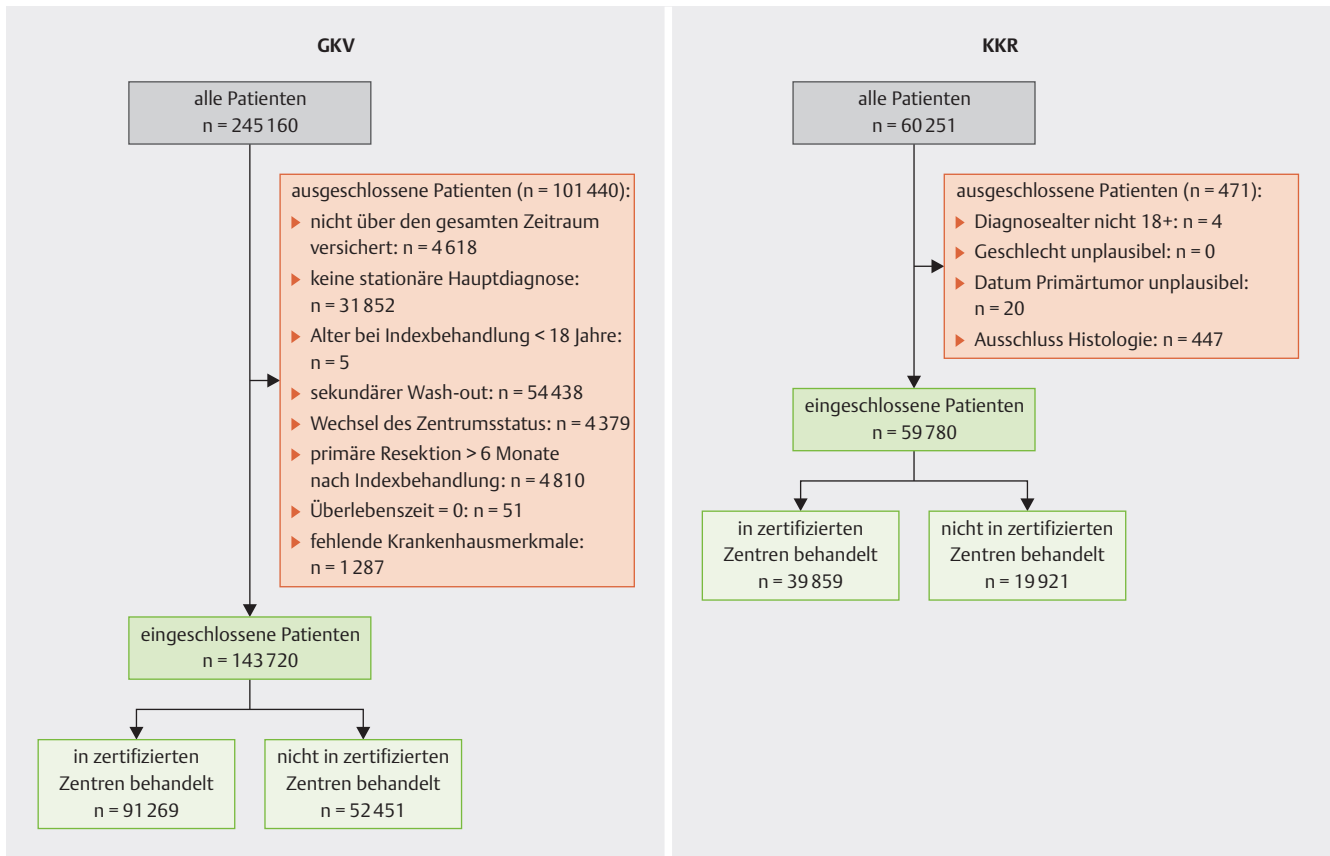
KKR-Daten) der Patient*innen wurden in DKG-zertifizierten Brustkrebszentren behandelt (► **Tab. 1**, ► **Abb. 1**). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen zertifizierten und nicht zertifizierten Häusern hinsichtlich der Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht, klinische Charakteristika) festgestellt. Allerdings war der Anteil unbekannter Werte in der Dokumentation für die KKR in zertifizierten Häusern durchgängig geringer als für nicht zertifizierte Häuser. Bezüglich der Klinikmerkmale wiesen größere Häuser eher Zertifikate als kleine Kliniken vor. Ein eventueller Überlebensvorteil in DKG-zertifizierten Häusern musste daher insbesondere unter

Berücksichtigung der unterschiedlichen Klinikmerkmale betrachtet werden.

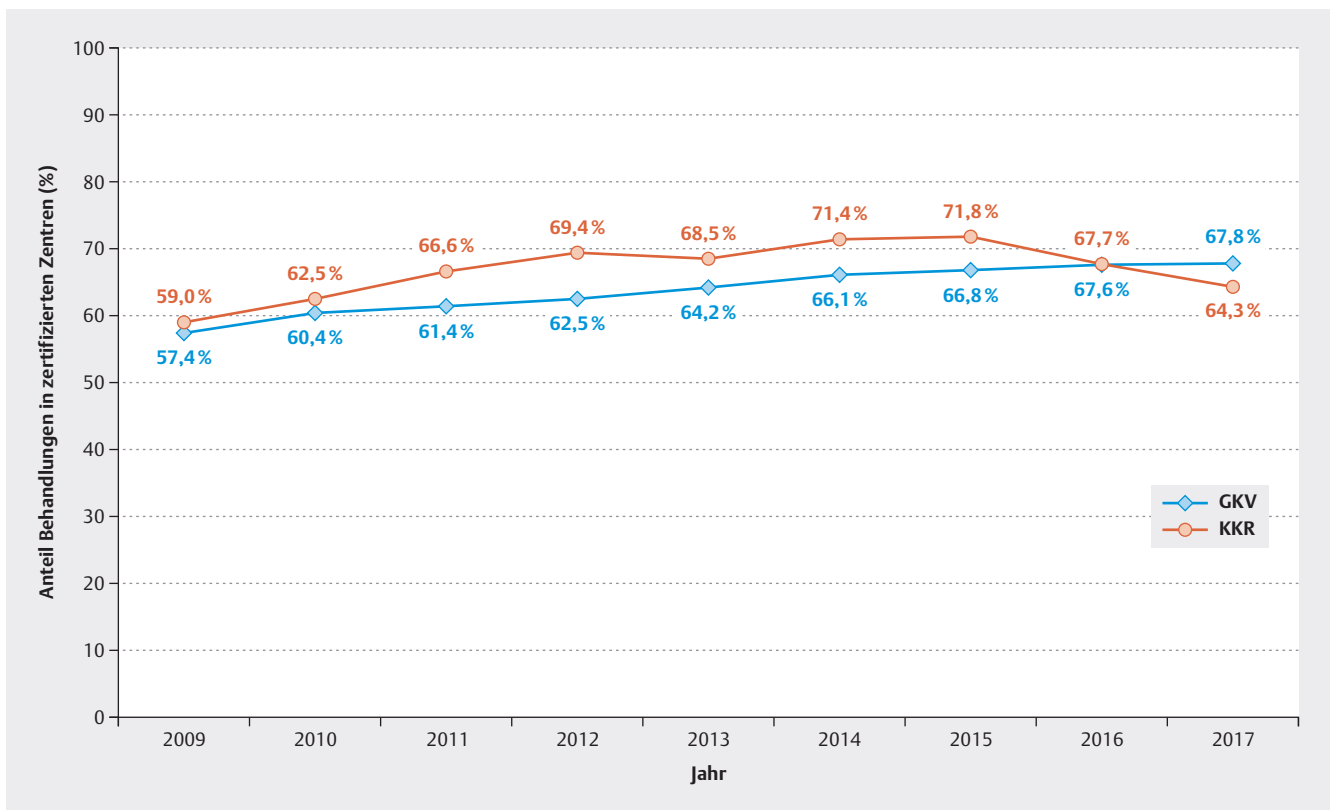
Im Zeitraum 2009 bis 2017 war ein Anstieg des Anteils der in DKG-zertifizierten Zentren behandelten Patient*innen mit Brustkrebs von 57,4% auf 67,8% (GKV-Daten), bzw. von 59,0% auf 64,4% zu verzeichnen (KKR-Daten, ► **Abb. 2**).

Gesamtüberleben

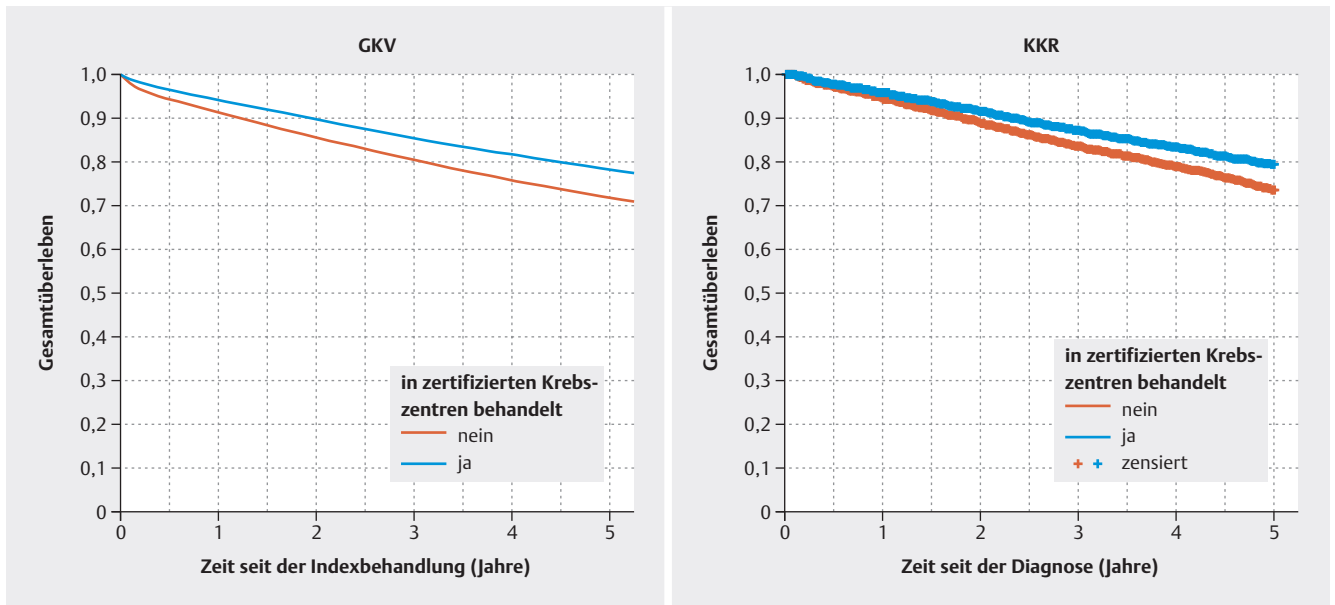
Die mittlere Follow-up-Zeit im Gesamtkollektiv betrug 3,4 Jahre (Median 3,1). Im Kollektiv der in DKG-zertifizierten Zentren behan-



▶ **Abb. 1** Flowchart der Ein- und Ausschlüsse nach Datenquelle.



▶ **Abb. 2** Anteil zentrumsbehandelter Patient*innen (Brustkrebs – C50/D05) im Zeitverlauf nach Datenquelle.



► **Abb. 3** Gesamtüberleben Patient*innen (Brustkrebs – C50/D05) nach Zentrumsstatus und Datenquelle.

delten Patienten ergab sich eine mittlere Follow-up-Zeit von 3,5 Jahren (Median 3,2), im Kollektiv der in nicht DKG-zertifizierten Krankenhäusern behandelten Patienten 3,2 Jahre (Median 2,8).

Das unadjustierte Gesamtüberleben von Patient*innen mit Brustkrebs lag für beide Datenquellen nach Behandlung in zertifizierten Zentren deutlich über den Raten für Patient*innen ohne Indexbehandlung in zertifizierten Zentren (► **Abb. 3**; GKV mit Zentrumsbehandlung: 5-Jahres-Überlebensrate = 85,5%, 95%-KI = [85,2%–85,7%] vs. ohne Zentrumsbehandlung: Rate = 80,6%, 95%-KI = [80,2%–80,9%]; KKR: 5-Jahres-Überlebensrate 79,0% [78,4%–79,6%] vs. 73,7% [72,7%–74,7%]).

Die Punktschätzwerte inklusive der zugehörigen Konfidenzintervalle der adjustierten Hazard-Ratios für die Zentreneffekte auf das Gesamtüberleben lagen sowohl für GKV- als auch die KKR-Daten unterhalb von 1 (► **Tab. 2**; GKV: HR = 0,77, 95%-KI = [0,74–0,81]; KKR: HR = 0,88, 95%-KI = [0,85–0,92]). Für beide Gesamtkohorten waren somit signifikante Überlebensvorteile von 23 (GKV-Daten) bzw. 12 Prozent (KKR-Daten) für Patient*innen in DKG-zertifizierten Zentren nachzuweisen.

Zur Überprüfung möglicher Effektmodifikationen durch die Größe des behandelnden Krankenhauses wurden stratifizierte Analysen nach Bettenzahl (1–299, 300–499, 500–999, 1000+) auf Basis der GKV-Daten durchgeführt (► **Tab. 2**). Mit Ausnahme der Gruppe 1–299 Betten ergaben sich hierbei überlappende 95%-Konfidenzintervalle der geschätzten Hazard-Ratios des Zentrumsstatus, wobei alle Punktschätzer unterhalb von 1 lagen und eine mögliche Effektmodifikation somit die Grundaussage nicht beeinträchtigt. Zusätzlich wurden für KKR-Daten untersucht, inwiefern die Zertifizierungseffekte abhängig von der Erkrankungsschwere (UICC-Stadium) sind und ob sich die Ergebnisse für das Gesamtüberleben auch auf das rezidivfreie Überleben übertragen lassen. Der Überlebensvorteil durch Behandlung in Zentren war deutlicher unter den Patient*innen mit lokal begrenzten und lokal fort-

geschrittenen Stadien (I–III) gegenüber den Patient*innen mit fortgeschrittenem Stadium IV. So zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in den Stadien I–III (HR = 0,89; 95%-KI = [0,85–0,93]), nicht aber unter den primär fernmetastasierten Patient*innen im Stadium IV (HR = 1,02; 95%-KI = [0,94–1,11]).

Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben wurde unter den nicht primär fernmetastasierten Patient*innen mit R0-Resektion anhand der KKR-Daten untersucht. Die beobachteten Effekte waren dabei noch deutlicher als für das Gesamtüberleben (HR = 0,78; 95%-KI = [0,74–0,82]). Subgruppenanalysen der KKR-Daten zeigten vergleichbare Schätzer für das Gesamtüberleben für Kollektive unter Einschluss von Patienten mit und ohne fehlende Angaben zur Stadiengruppe. Weitere Analyseergebnisse für alle Modellspezifikationen finden sich im WiZen-Abschlussbericht [8].

Subgruppenanalysen

Die Schätzergebnisse auf Basis der GKV-Daten blieben robust gegenüber Stratifizierungen nach Geschlecht (männlich/weiblich), anderen onkologischen Erkrankungen (ja/nein), Einzelkrankenhaus/Krankenhausverbund, Fernmetastasen (ja/nein), Tumorresektion (ja/nein) und Anzahl der Krankenhausbetten (<500/>= 500) (**Online-Supplement Tab. S1**). Die im KKR-Gesamtkollektiv beobachteten signifikanten Überlebensvorteile bestätigten sich in den meisten Subgruppenanalysen, mit Ausnahme von Patienten mit männlichem Geschlecht, Diagnosealter unter 50 Jahren, Stadium IV, negativem Hormonrezeptorstatus und positivem HER2/neu-Rezeptorstatus (► **Tab. 2**, **Online-Supplement Tab. S1**). Darüber hinaus war der Zertifizierungseffekt in DKG-zertifizierten Zentren mit einer längeren Dauer der Zertifizierung stärker ausgeprägt: Während das geschätzte HR für Brustkrebszentren, die seit weniger als einem Jahr zertifiziert sind, 0,82 (95%-KI = [0,75–0,89]) be-

▶ **Tab. 2** Geschätzte Zentreneffekte (Brustkrebs – C50/D05) nach Datengrundlage, betrachteter (Sub-)Gruppe und Endpunkt.

Datenquelle	(Sub-)Gruppen	Endpunkt	HR	95%-KI
GKV ¹	Gesamt	Gesamtüberleben	0,63***	(0,59–0,67)
GKV ²	Gesamt	Gesamtüberleben	0,77***	(0,74–0,81)
KKR ¹	Gesamt	Gesamtüberleben	0,75***	(0,72–0,78)
KKR ³	Gesamt	Gesamtüberleben	0,88***	(0,85–0,92)
GKV ²	KH mit 1–299 Betten	Gesamtüberleben	0,66***	(0,60–0,73)
GKV ²	KH mit 300–499 Betten	Gesamtüberleben	0,78***	(0,73–0,84)
GKV ²	KH mit 500–999 Betten	Gesamtüberleben	0,82***	(0,76–0,88)
GKV ²	KH mit 1000+ Betten	Gesamtüberleben	0,94	(0,80–1,10)
KKR ³	UICC-Stadium 0 DCIS	Gesamtüberleben	0,80	(0,62–1,04)
KKR ³	UICC-Stadium I–III	Gesamtüberleben	0,83***	(0,78–0,88)
KKR ³	UICC-Stadium IV	Gesamtüberleben	1,02	(0,94–1,11)
KKR ³	UICC-Stadium 0 DCIS mit R0-Resektion	rezidivfreies Überleben	0,97	(0,76–1,23)
KKR ³	UICC-Stadium I–III mit R0-Resektion	rezidivfreies Überleben	0,78***	(0,74–0,82)

HR = Hazard Ratio, KI = 95%-Konfidenzintervall, p-Wert: *p < 5%, **p < 1%, ***p < 0,1%, DCIS = duktales Carcinoma in situ

¹ ohne Adjustierung

² adjustiert für Alter, Geschlecht, Fernmetastase, andere onkologische Erkrankung, Elixhauser-Komorbiditäten, Bettenzahl des Krankenhauses, Lehrkrankenhaus, Universitätsklinik, Trägerschaft des Krankenhauses, Jahr der Indexbehandlung – dummy-codiert (Basis: GKV-Daten)

³ adjustiert für Geschlecht, Diagnosealter, Diagnosejahr, Diagnose ICD-10, UICC-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Rezeptorstatus (Basis: KKR-Daten)

trug, lag das HR für Zentren, die seit 5 oder mehr Jahren zertifiziert sind, bei 0,74 (95%-KI = [0,71–0,78]) (**Online-Supplement Tab. S2**).

Diskussion

Der im Jahr 2008 eingeführte Nationale Krebsplan zielt auf die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und Patientenorientierung mit Optimierung der onkologischen Versorgungsstrukturen und deren Qualitätssicherung ab. Bisher lagen nur regionale Analysen zum Brustkrebs aus Deutschland vor, die auf einen Überlebensbenefit bei der Behandlung in DKG-zertifizierten Krankenhäusern hindeuten [13]. In zertifizierten Einrichtungen werden strukturelle und inhaltliche Parameter regelmäßig evaluiert und Qualitätsindikatoren überprüft. Ziel ist eine spezialisierte interdisziplinäre qualitätsorientierte und damit möglichst leitliniengerechte Therapie und auch die Option für die Patient*innen, an Studien teilzunehmen. Ein hoher personeller und finanzieller Aufwand resultiert aus den jährlichen Zertifizierungen [14, 15], und daher ist es wichtig, reproduzierbare Daten zu haben, die zeigen, ob dieser Aufwand gerechtfertigt ist, was sich dann in einem verlängerten Gesamtüberleben widerspiegeln sollte.

Ein aktueller Review zeigte, dass leitliniengerechte Therapien und die Umsetzung von Konsensus-Empfehlungen zu einem verbesserten Survival beim Mammakarzinom führen [16]. Insgesamt findet sich beim Mammakarzinom ein höherer Anteil an Patient*innen, die in DKG-zertifizierten Zentren behandelt werden, als dies bei anderen Entitäten der Fall ist [8, 17].

Die vorliegende Analyse zeichnet sich durch ihren großen Datensatz aus, wodurch eine repräsentative Auswertung zur Behandlungssituation Deutschlands gegeben ist. Unsere Studie zeigte, dass sich in den KKR-Daten häufiger fehlende dokumentierte Daten zum Hormonrezeptorstatus (in 19,0%) und zum HER2-neu-Status (in 12,1%) in nicht DKG-zertifizierten Krankenhäusern im Vergleich zu DKG-zertifizierten Zentren fanden. Sollten die dokumentierten Werte die tatsächliche Diagnostik repräsentieren, sind diese Prozentzahlen nicht akzeptabel, da durch fehlende Informationen zu den o. a. prädiktiven Parametern die Therapie nicht optimal durchgeführt werden kann.

Die Therapie des Mammakarzinoms wird immer komplexer, viele Faktoren müssen schon in der nicht metastasierten Situation bei Erstdiagnose bedacht werden für die jeweilige optimale Therapieentscheidung. Hier spielen neben (Steroid-)Hormonrezeptorstatus und HER2/neu-Rezeptor-Status unter anderem Tumorgroße, Nodalstatus, Grading und der Proliferationsmarker Ki-67 eine Rolle. Entschieden werden muss schon bei Erstdiagnose eines frühen Mammakarzinoms, ob primär operiert werden soll, gefolgt von einer adjuvanten Therapie oder ob – wenn eine Chemotherapie indiziert ist – diese neoadjuvant durchgeführt wird oder ob bei Hormonrezeptorpositivität und Low-Risk-Situation eine endokrine Therapie ausreicht und auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Bei HER2/neu-Positivität sollte zusätzlich zur Chemotherapie eine anti-HER2-gerichtete Therapie angeboten werden [18]. Beim frühen High-risk triple-negativen Mammakarzinom muss an eine zusätzliche Immuntherapie gedacht werden [19]. Es gibt starke

Hinweise dafür, dass neue Therapieoptionen nach Einführung in die S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (z. B. Trastuzumab bei HER2-Positivität) in DKG-zertifizierten Zentren relativ rasch implementiert werden. Weitere Analysen aus Daten aus Brustkrebszentren konnten zeigen, dass die verbesserten Studienergebnisse in der pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie beim HER2-positiven und triple-negativen Mammakarzinom in der Routinebehandlung nachvollzogen werden konnten [20, 21].

Bei unserer Analyse bestätigte sich für das hormonrezeptorpositive und HER2/neu-negative Mammakarzinom der signifikante Zertifizierungseffekt, nicht jedoch bei HER2/neu-Positivität.

Neben der Indikationsstellung ist die Betreuung der Patient*innen und das Management potenzieller Toxizitäten entscheidend, daher wurde 2005 die Weiterbildung der medikamentösen Tumorthherapie und die Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie in der Weiterbildung von Gynäkologen eingeführt [20]. Bei der Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie wird nicht nur großer Wert auf die operative Expertise, sondern auch auf detaillierte Kenntnisse in der Systemtherapie gelegt, mit dem Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern [20].

In der hier vorgelegten Analyse konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben für Mammakarzinompatient*innen an DKG-zertifizierten Zentren gezeigt werden, sodass der große Aufwand der Zertifizierung für die Patient*innen sinnvoll ist. Es ist bekannt, dass die Zertifizierung aufgrund der Notwendigkeit, Strukturen und Prozesse anzupassen sowie Audits durchzuführen, Mehrkosten verursacht [22, 23]. Dass dieser Aufwand der Zertifizierung dennoch ökonomische Vorteile bringen kann, zeigten Cheng et al. im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) für Darmkrebs [24].

Hervorzuheben ist auch, dass in zertifizierten Zentren offensichtlich eine kontinuierliche Verbesserung der Behandlungsqualität erfolgt. Sichtbar ist dies daran, dass der Überlebensvorteil mit der Dauer der DKG-Zertifizierung zunahm.

Limitationen und Stärken

Die betrachtete Kohorte wies einen geringen Grad an Selektivität auf, da die Dokumentation der GKV-Abrechnungsdaten gesetzlichen Bestimmungen und die der KKR-Daten seit Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) einer Meldepflicht unterlag. Für die KKR-Daten war auch bereits vor dem KFRG eine hohe Vollständigkeit gegeben. Zudem konnte für beide Datenquellen jeweils eine große Anzahl von patientenspezifischen Risikofaktoren, wie z. B. Komorbiditäten oder Angaben zur Erkrankungsschwere einbezogen werden. Für GKV-Daten wurden zudem Charakteristika der behandelnden Krankenhäuser berücksichtigt. Leider standen etliche der Einflussgrößen nur für jeweils eine Datenquelle und Informationen über den sozioökonomischen Status überhaupt nicht zur Verfügung. Die überwiegend genutzten Angaben zur Zertifizierung wurden direkt durch die DKG zur Verfügung gestellt und sind damit für die bearbeitete Fragestellung hochvalide. Die im Bundesland Nordrhein-Westfalen genutzte ÄKZert-Zertifizierung von Brustzentren konnte aufgrund (gegen-

über der DKG-Zertifizierung) abweichender Definitionen und Vorgehensweisen nicht berücksichtigt werden. In die vorliegende Analyse wurden dennoch Daten aller Bundesländer eingeschlossen (inkl. $n = 21\,843$ Patient*innen mit Wohnort in Nordrhein-Westfalen, genauer siehe WiZen-Abschlussbericht [8]), daher ist davon auszugehen, dass die vorliegende Schätzung den Zertifizierungseffekt sogar noch unterschätzt.

Da das Volumen (Fallzahl an relevanten Behandlungen je Klinik) einen Einfluss auf relevante Ergebnisse wie das Überleben haben kann [21, 25, 26] und für die DKG-Zertifizierung ein Mindestvolumen erforderlich ist, könnte ein Teil der vorliegenden Ergebnisse daher auf Volumeneffekte zurückzuführen sein. Da die GKV-Daten von einer einzigen Krankenkasse stammten und in den KKR-Daten die Zuordnung der Hauptbehandlungsklinik nicht für alle Patient*innen vorlag, war es nicht möglich, das Gesamtvolumen der Patient*innen in den jeweiligen behandelnden Kliniken zu quantifizieren und in die Analyse einzubeziehen. Die Übertragung des DKG-Zertifizierungsstatus einzelner Klinikstandorte auf den gesamten Verbund kann zudem zu einer konservativen (d. h. im Absolutbetrag zu niedrigen) Schätzung des Zentreneffektes führen.

Die trotz Adjustierung zahlreicher Confounder festgestellte Differenz in der Stärke des Zentreneffektes zwischen beiden Datenquellen kann beispielsweise auf Unterschiede in den betrachteten Populationen und Kliniken, der Datengenerierung sowie auf natürliche Variation zurückgeführt werden. Dass qualitativ dennoch für beide Datenquellen dieselbe Aussage eines statistisch signifikanten Effektes nachzuweisen war, stärkt die Robustheit der abzuleitenden Aussage eines Überlebensvorteils für Patient*innen in DKG-zertifizierten Zentren.

Insgesamt sollte eine kausale Interpretation der Ergebnisse nur mit Vorsicht abgeleitet werden. Einerseits ist der Status „Zertifizierung“ als komplexes Gefüge von Interventionen auf Ebene der behandelnden Institutionen schwer zu quantifizieren. Andererseits war eine Randomisierung der Kohorte aufgrund der Struktur des Zertifizierungssystems und der Verwendung von Sekundärdaten/Krebsregisterdaten nicht möglich. Durch die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen und die umfassende Berücksichtigung relevanter Patienten-, Tumor- und Krankenhausmerkmale im Sinne einer Risikoadjustierung konnte der Effekt der DKG-Zertifizierung dennoch valide untersucht werden. Insbesondere wurde so das Risiko einer Verzerrung minimiert und die Vergleichbarkeit des Zertifizierungseffektes über verschiedene Krebsarten hinweg ermöglicht.

Schlussfolgerung

Unsere Analyse liefert robuste Evidenz für ein verbessertes Überleben für Patient*innen, die in DKG-zertifizierten Brustkrebszentren betreut werden. Gründe für das verlängerte Gesamtüberleben sind sicherlich vielschichtig. Insbesondere ist davon auszugehen, dass hier häufiger eine individualisierte, adäquate leitlinienorientierte Therapie und auch Studien angeboten werden, mit der Option, frühzeitige innovative Therapien erhalten zu können [20, 21].

Online-Supplement

- **Supplement Tab. S1:** Sensitivitätsanalyse – Hazard Ratio des adjustierten Zertifizierungseffektes für Subgruppen nach Datengrundlage.
- **Supplement Tab. S2:** Sensitivitätsanalyse – Hazard Ratio des adjustierten Zertifizierungseffektes nach der Dauer der Zertifizierung (GKV-Daten).

Clinical Trial

Registration number (trial ID): NCT04334239 | ClinicalTrials.gov

Fördermittel

Förderkennzeichen 01 VSF17020 | Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) |

Danksagung

Wir danken PD Dr. Simone Wesselmann, PD Dr. Christoph Kowalski (DKG), Carmen Werner, Antje Niedostatek (KKR Dresden), Dr. Paul Strecker (KKR Erfurt) und Dr. Anett Tillack (KKRBB) für die Datenbereitstellung und Beratung.

Interessenkonflikt

OS, VB, CB und JS arbeiten an einem Universitätsklinikum mit zertifizierten Krebszentren, und MR hat in der Vergangenheit dort gearbeitet. Darüber hinaus erhielten sie während der Durchführung der Studie eine Förderung durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses. Unabhängig von dieser Studie erhielt JS institutionelle Zuschüsse für die Investigator-initiierte Forschung vom G-BA, dem BMG, BMBF, der EU, dem Bundesland Sachsen, Novartis, Sanofi, ALK und Pfizer. Außerdem nahm er als bezahlter Berater für Sanofi, Lilly und die ALK an Advisory Board Meetings teil. Unabhängig von dieser Studie war OS als bezahlter Berater für Novartis tätig. Er ist außerdem Mitglied der Zertifizierungskommission „Hautkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft und Mitglied des Expertengremiums im Projekt „Entwicklung von Kriterien zur Bewertung von Zertifikaten und Qualitätssiegeln nach § 137a Abs. 3 Satz 2 Nr. 7 SGB V“ für das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). PW leitet das DKG-zertifizierte Brust- und Gynäkologische Krebszentrum am Universitätsklinikum der TU Dresden und ist erweitertes Direktoriumsmitglied des NCT Dresden, PW erhält institutionelle Zuschüsse für Investigator-initiierte Forschung von der DFG, Krebshilfe, Sächsische Aufbaubank (SAB), Gynäko-Onkologische Forschungsstiftung, Amgen, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Clovis, GSK. PW hat Honoraria als Advisory Board Mitglied bei Amgen, AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Lilly, Roche, Teva, Eisai, Gilead, GSK und Daiichi Sankyo erhalten. AS ist Sprecher der Zertifizierungskommission Brustkrebszentren der DKG und war lange Jahre Direktor von Frauenkliniken mit zertifizierten Brustzentren. Finanziell relevante Kooperationen mit der Industrie erfolgten in den letzten 4 Jahre nicht. ECI und OO arbeiten an einem zertifizierten Brustzentrum, Gynäkologischen Krebszentrum und Onkologischen Zentrum. OO ist Mitglied des Vorstands der Deutschen Krebsgesellschaft, Leiter des Uni-

versity Cancer Center Regensburg und Mitglied des Direktoriums des CCC WERA. TL arbeitet an einem zertifizierten Brust- und Gynäkologischen Krebszentrum. TL hat Honoraria (Vorträge/Beratungstätigkeit/Reisekostenunterstützung) von Novartis, Roche, Amgen, GSK, Pfizer, Gilead, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Lilly, Myriad, MSD und Eisai erhalten. TP ist Leiter eines nach DKG zertifizierten Brust- und Gynäkologischen Krebszentrums. Zudem ist das Klinikum St. Marien Amberg auch ein onkologisches Zentrum nach DKG-Kriterien. Die anderen Autoren erklären, dass sie keinen Interessenkonflikt haben.

References/Literatur

- [1] Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. doi:10.18444/5.03.01.0005.0016.0001
- [2] GEKID, ZfKD. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin: Robert Koch-Institut; 2021.
- [3] Brucker SY, Schumacher C, Sohn C et al. Benchmarking the quality of breast cancer care in a nationwide voluntary system: the first five-year results (2003–2007) from Germany as a proof of concept. *BMC Cancer* 2008; 8: 358. doi:10.1186/1471-2407-8-358
- [4] DKG (Deutsche Krebsgesellschaft). Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren – Auditjahr 2021/Kennzahlenjahr 2020. Berlin: DKG (Deutsche Krebsgesellschaft); 2022.
- [5] Beckmann MW, Brucker C, Hanf V et al. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie* 2011; 34: 362–367. doi:10.1159/000329601
- [6] Schrodi S, Tillack A, Niedostatek A et al. 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. doi:10.1111/tbj.12444
- [7] Heil J, Gondos A, Rauch G et al. Outcome analysis of patients with primary breast cancer initially treated at a certified academic breast unit. *Breast* 2012; 21: 303–308. doi:10.1016/j.breast.2012.01.009
- [8] Schoffer O, Rößler M, Bierbaum V, Bobeth C, Gerken M, Kleihues-van Tol K, Dröge P, Ruhnke T, Hasselberg A, Günster C, Klinkhammer-Schalke M, Schmitt J. Ergebnisbericht zum Projekt Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren (WiZen). Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss – Innovationsausschuss; 2022. Zugriff am 11. August 2023 unter: https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/268/2022-10-17_WiZen_Ergebnisbericht.pdf
- [9] Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991; 9: 191–192. doi:10.1200/JCO.1991.9.1.191
- [10] Mühlhauser I, Lenz M, Meyer G. Bewertung von komplexen Interventionen: Eine methodische Herausforderung. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 22–23
- [11] Elixhauser A, Steiner C, Harris DR et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; 36: 8–27. doi:10.1097/00005650-199801000-00004
- [12] Balan TA, Putter H. A tutorial on frailty models. *Stat Methods Med Res* 2020; 29: 3424–3454. doi:10.1177/0962280220921889
- [13] Kreienberg R, Wockel A, Wischewsky M. 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* 2018; 40: 54–59. doi:10.1016/j.breast.2018.04.002
- [14] Beckmann MW, Bani MR, Loehberg CR et al. Are Certified Breast Centers Cost-Effective? *Breast Care (Basel)* 2009; 4: 245–250. doi:10.1159/000229190

- [15] Lux MP, Sell CS, Fasching PA et al. Time and Resources Needed to Document Patients with Breast Cancer from Primary Diagnosis to Follow-up – Results of a Single-center Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 743–751. doi:10.1055/s-0034-1382980
- [16] Miller K, Kreis IA, Gannon MR et al. The association between guideline adherence, age and overall survival among women with non-metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2022; 104: 102353. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102353
- [17] Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V et al. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals-Results of the WiZen Comparative Cohort Study. *Dtsch Arztebl Int* 2023. doi:10.3238/arztebl.m2023.0169
- [18] AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie). Leitlinien/Empfehlungen – Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. 2022. Zugriff am 11. August 2023 unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- [19] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
- [20] Beckmann MW, Gitsch G, Emons G et al. Qualification and education in gynecological oncology. *Zentralbl Gynakol* 2006; 128: 1–4. doi:10.1055/s-2006-921359
- [21] Chioreso C, Del Vecchio N, Schweizer ML et al. Association Between Hospital and Surgeon Volume and Rectal Cancer Surgery Outcomes in Patients With Rectal Cancer Treated Since 2000: Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 1320–1332. doi:10.1097/DCR.0000000000001198
- [22] Wagner S, Bani M, Fasching P et al. Ist ein Brustzentrum finanzierbar? – Berechnung einzelner Leistungen am Beispiel des Universitäts-Brustzentrums Franken (UBF). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2008; 68: 1178–1183. doi:10.1055/s-2008-1039170
- [23] Hölterhoff M, Klein R, Anders M, Henkel M, Resnischek C, Riedel W, Vollmer J. Nutzen, Mehraufwand und Finanzierung von Onkologischen Spitzenzentren, Onkologischen Zentren und Organkrebszentren. Berlin/Düsseldorf: Prognos AG; 2017.
- [24] Cheng CY, Datzmann T, Hernandez D et al. Do certified cancer centers provide more cost-effective care? A health economic analysis of colon cancer care in Germany using administrative data. *Int J Cancer* 2021; 149: 1744–1754. doi:10.1002/ijc.33728
- [25] Comber H, Sharp L, Timmons A et al. Quality of rectal cancer surgery and its relationship to surgeon and hospital caseload: a population-based study. *Colorectal Dis* 2012; 14: e692–e700. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03145.x
- [26] Morche J, Mathes T, Pieper D. Relationship between surgeon volume and outcomes: a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 204. doi:10.1186/s13643-016-0376-4