



Tobias Kampfenkel<sup>1,6</sup> · Anna Arning<sup>2</sup> · Oliver Heidinger<sup>3</sup> · Heribert Jürgens<sup>2,4</sup> · Raphael Koch<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universitätsklinik Knappschafts-Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

<sup>2</sup> Krebsgesellschaft NRW e. V., Düsseldorf, Deutschland

<sup>3</sup> Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH, Münster, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

<sup>5</sup> Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland

<sup>6</sup> Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland

# Therapie des kolorektalen Karzinoms in zertifizierten Darmkrebszentren

## Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit innovativer Datengenerierung

Seit 2003 werden von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) Zentren nach detailliert festgelegten und strukturiert erarbeiteten Kriterien zertifiziert. Das Ziel dieser Zertifizierung besteht darin, die Versorgung von Krebspatienten zu verbessern, etwa indem Prozessqualität und Leitlinienadhärenz überprüft werden, ein Qualitätsmanagementsystem gefordert wird und alle an der Behandlung eines Krebspatienten beteiligten Fachrichtungen interdisziplinär zusammenarbeiten [6]. Die DKG startete 2003 die Zertifizierung mit Brustkrebszentren, seit 2006 werden auch Darmkrebszentren zertifiziert. Der Darmkrebs hat in Deutschland eine herausragende medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz. Jährlich erkranken in Deutschland über 62.000 Menschen an Darmkrebs, das ist jede 7. Krebserkrankung [8].

### Hintergrund

Am 31.12.2014 waren in Deutschland insgesamt 267 Darmkrebszentren zertifiziert. Es wurden 2014 in diesen Zentren 25.418 Primärfälle kolorektaler Karzinome behandelt. Damit wurden etwa

41 % aller Darmkrebspatienten in zertifizierten Zentren behandelt [5, 8]. Die jährlichen Benchmarkberichte der Darmkrebszentren zeigen eine positive Entwicklung bezüglich verschiedener Kennzahlen: So stieg beispielsweise die Rate an primären Resektionen von Lebermetastasen innerhalb der Darmkrebszentren in einem kurativen Konzept seit 2009 von medianen 16,7 % auf mediane 29,4 % im Jahr 2013, und die Anzahl der Patienten mit Studienteilnahme stieg von medianen 10,5 % im Jahr 2009 auf mediane 15,8 % im Jahr 2013 [5, 11, 12].

Als einer der „härtesten“ Endpunkte mit der höchsten Patientenrelevanz wird in der Onkologie klassischerweise das Gesamtüberleben angesehen. In dieser nichtinterventionellen retrospektiven Analyse wurden mit vorhandenen Datensätzen einer Krankenkasse im Abgleich mit Daten aus dem Epidemiologischen Krebsregister NRW (EKR-NRW) untersucht, ob sich auf Grundlage dieser Daten ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit Darmkrebs darstellen lässt, die in einem zertifizierten Zentrum im Vergleich zu einem nichtzertifizierten Krankenhaus behandelt wurden.

### Methode

Als Ausgangsbasis wurde aufgrund des quantitativ hohen Anteils an der Gesamtzahl der Patienten eine Kohorte aus dem Versichertenbestand der AOK Nordwest (früher AOK Westfalen-Lippe) genommen, denn diese umfasst die größte und repräsentative Einzelkohorte. Im Zeitraum 12/2006 bis 12/2010 wurden alle Patienten der AOK Nordwest in die Kohorte eingeschlossen, die mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms in Krankenhäusern in Westfalen-Lippe behandelt wurden. Maßgeblich war die Verschlüsselung der Diagnose Darmkrebs (C18, C19, C20) nach ICD-10 [13]. Berücksichtigung fand nur die erstmalige Codierung der Diagnose C18 bis C20.

Das Kollektiv wurde entsprechend des Zertifizierungsstatus des Krankenhauses, in dem die Erstdiagnose des Darmtumors gestellt wurde, in zwei Gruppen aufgeteilt: Die erste Gruppe umfasste Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das betreffende Krankenhaus bereits zertifiziert worden war. Die zweite Gruppe bestand aus allen Patienten, welche die Erstdiagnose in einem Kran-

**Tab. 1** Datenquellen der Allgemeinen Ortskrankenkasse Nordwest und des epidemiologischen Krebsregisters Nordrhein-Westfalen

Kriterium	Datenquelle	
	Routinedaten AOK Nordwest	EKR-NRW
	Einschluss (12/2006–12/2010)	Follow-up bis 03/2013
Zentrumszugehörigkeit (zertifiziert/nichtzertifiziert)	Vorhanden	Fehlt
Geschlecht	Vorhanden	Abgleich
Geburtsdatum	Vorhanden	Abgleich
Datum der Erstdiagnose Darmkrebs	Vorhanden	Abgleich
Tumorstadium (UICC I–IV)	Fehlt	Vorhanden
Lokalisation des Tumors (Kolon C18/Rektum C19/C20)	Vorhanden	Abgleich
Pflegestufe (0–3)	Vorhanden	Fehlt
Lebt im Pflegeheim	Vorhanden	Fehlt
Adipositas	Vorhanden	Fehlt
Alkoholsucht	Vorhanden	Fehlt
Terminale Niereninsuffizienz (ICD N.17)	Vorhanden	Fehlt
Herzinsuffizienz NYHA 3–4 (ICD I50.13/I50.14)	Vorhanden	Fehlt
Demenz (ICD F00-F03)	Vorhanden	Fehlt
Überlebensstatus	Vorhanden	Abgleich/Update

AOK Allgemeine Ortskrankenkasse, EKR-NRW Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen, NYHA New York Heart Association, UICC Union Internationale Contre le Cancer

**Tab. 2** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erstdiagnose Darmkrebs (C18–C20) im Zeitraum 12/2006–12/2010	Zweitmalignom innerhalb 5 Jahren vor Erstdiagnose Darmkrebs (C18–C20) oder später
Versicherter der AOK Nordwest	UICC-Stadium im EKR-NRW nicht vorhanden
Behandlung in einem Krankenhaus in Westfalen-Lippe	Keine Diagnose Darmkrebs (C18–C20) laut EKR-NRW
Patient im EKR-NRW gefunden	–
UICC-Stadium im EKR-NRW vorhanden	–

UICC Union Internationale Contre le Cancer, AOK Allgemeine Ortskrankenkasse, EKR-NRW Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen

kenhaus erhielten, das zum Zeitpunkt der Untersuchung nichtzertifiziert war.

Der Datensatz aus den Routinedaten der Krankenkasse umfasste demographische Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose Darmkrebs, sowie verschiedene Komorbiditäten und Zusatzinformationen (Tab. 1). Da die Daten der Krankenkasse ausschließlich zu Zwecken der Behandlungsabrechnung erhoben werden, fehlen standardisierte Angaben zur Tumorausprägung.

Um den Datensatz hinsichtlich des Tumorstadiums, relevanter Zweitmalignome und dem aktualisierten Überlebensstatus der Patienten zu ergänzen, erfolgte 03/2013 ein Abgleich mit der Datenbank des EKR-NRW in Münster. Es wurden keine neuen Patienten aus dem EKR-NRW hinzugefügt. Im EKR-NRW wurde im Diagnosezeitraum 2006–2010 die nach internationalen Richtlinien geforderte Vollzähligkeit von mindestens 90 % übertroffen. Der DCO-Anteil („death certificate only“) lag im Ein-

schlusszeitraum in Westfalen-Lippe bei 11,6 % für Darmkrebs. Angaben zum Tumorstadium wurden auf Basis der TNM-Klassifikation ergänzt und in das Tumorstadium gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) übersetzt [9].

Um alle Datensätze zu einer Person für die Analyse zusammenzuführen, wurde ein probabilistisches Record Linkage durchgeführt. Für den Datenabgleich wurden bereits bei der AOK Nordwest aus den personenidentifizierenden Daten Pseudonyme gebildet, die nach bisherigem Kenntnisstand keinen Rückbezug zu den Ausgangsdaten („faktische Anonymisierung“), jedoch eine Verknüpfung mit den Krebsregisterdaten auf der Einzelfallebene zulassen.

Die Nutzung der Abrechnungsdaten der AOK Nordwest für das genannte Vorhaben wurde vom aufsichtsführenden Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen gemäß § 75 SGB X genehmigt. Ferner liegt ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum vor.

Nach dem Datenaustausch erfolgten eine Plausibilitätsprüfung und ein Abgleich der Informationen beider Datenquellen. Fand sich bei den Patienten innerhalb von 5 Jahren vor der Diagnose des Kolonkarzinoms ein früheres Malignom oder wurde im Verlauf ein Zweitmalignom gemeldet, wurde dieser Patient aus der Kohorte ausgeschlossen. Dies galt nicht für nichtmelanotische Hautmalignome (C44) sowie Neubildungen jeglicher Art (D00-D48).

Alle statistischen Analysen wurden mit SAS Software, Version 9.4, SAS System for Windows (SAS Institute, Cary/NC, USA) durchgeführt. Induktive Statistiken wie *p*-Werte und Konfidenzintervalle sind als explorativ und nicht als konfirmatorisch zu verstehen. Somit wurde keine Adjustierung bezüglich multiplen Testens durchgeführt und *p*-Werte ≤ 0,05 werden als statistisch auffällig erachtet. Zunächst wurde mit univariaten Verfahren untersucht, ob es systematische Unterschiede zwischen zertifizierten und nichtzertifizierten Zentren hinsichtlich demographischer

T. Kampfenkel · A. Arning · O. Heidinger · H. Jürgens · R. Koch

## Therapie des kolorektalen Karzinoms in zertifizierten Darmkrebszentren. Eine retrospektive Beobachtungsstudie mit innovativer Datengenerierung

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** 2014 wurden in Nordrhein-Westfalen (NRW) 41 % aller Darmkrebspatienten in zertifizierten Zentren behandelt – mit steigender Tendenz. Zwar gibt es hinsichtlich der Therapieergebnisse eine positive Entwicklung bei Surrogatparametern in zertifizierten Darmkrebszentren, unklar blieb bisher jedoch der Einfluss einer Zentrumszertifizierung auf patientenrelevante Endpunkte. Als klassischer Endpunkt mit der höchsten Patientenrelevanz gilt in der Onkologie das Gesamtüberleben. **Ziel der Arbeit.** In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob das Gesamtüberleben bei Patienten mit Darmkrebs davon abhängig ist, ob sie in einem zertifizierten Zentrum oder in einem nichtzertifizierten Zentrum behandelt wurden.

**Methoden.** Es wurde eine nichtinterventionelle retrospektive Beobachtungsstudie exemplarisch mit Routinedaten der Krankenkasse AOK Nordwest durchgeführt, die um Daten des Epidemiologischen Krebsregisters NRW ergänzt wurden. Die statistischen Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens erfolgten mittels multivariabler Verfahren. **Ergebnisse.** Relevante Einflussgrößen auf das Überleben waren Tumorstadium, Alter bei Erstdiagnose, Pflegestufe, terminale Niereninsuffizienz und Demenz. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde jedoch mit der beschriebenen Methodik beim Vergleich von zertifizierten gegen nichtzertifizierte Zentren kein signifikanter Unterschied nachgewiesen (Hazard-Ratio: 1,043; 95 %-KI: 0,893–1,219;  $p = 0,592$ ).

**Schlussfolgerung.** Bezüglich des Gesamtüberlebens wurden mit der angewandten Analytik keine statistischen Unterschiede für die Therapie in einem zertifizierten Darmkrebszentrum nachgewiesen. Aufgrund vorhandener Limitationen der Studie muss diese Aussage jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Die beschriebene Methodik kann umfassende Evaluationen auf Basis von Datengenerierungen aus klinischen Krebsregistern nicht ersetzen.

### Schlüsselwörter

Kolorektale Tumoren · Gesundheitseinrichtungen · Beobachtungsstudie · Zertifizierung · Register

## Treatment of colorectal cancer in certified bowel cancer centers. A retrospective observational study with innovative data acquisition

### Abstract

**Background.** In 2014, 41 % of all colorectal cancer patients in North Rhine-Westphalia (NRW) were treated in a certified cancer center, with rising tendency. While positive outcomes have been shown for surrogate parameters in certified bowel cancer centers, the influence of center certification on patient-relevant outcomes has so far remained unclear. In general, the classic endpoint with the highest patient relevance in oncology is overall survival.

**Objective.** The present study investigated whether there is a difference in overall survival between colorectal cancer patients who have been treated in a certified cancer center versus those treated in a non-certified center.

**Methods.** A non-interventional retrospective observational study using routine data from a statutory health insurance fund (AOK Nordwest) supplemented by data from the Epidemiological Cancer Register NRW was performed. Statistical analyses of overall survival were performed using multivariate methods.

**Results.** Tumor stage, age at initial diagnosis, care level, end-stage renal disease, and dementia were associated with statistically noticeable effects on overall survival. However, no significant difference in overall survival could be observed between patients treated in certified cancer centers versus patients

treated in non-certified centers (hazard ratio = 1.043, 95 % CI 0.893–1.219;  $p = 0.592$ ).

**Conclusion.** This analysis revealed no statistically noticeable difference in overall survival between patients treated in a certified cancer center versus patients treated in a non-certified cancer center. However, due to study limitations, this outcome must be interpreted with caution. The applied methodology cannot replace comprehensive evaluations based on data generated from clinical cancer registries.

### Keywords

Colorectal neoplasms · Health facilities · Observational study · Certification · Registries

Daten und Komorbiditäten gab. Metrische normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt und Unterschiede mit t-Tests für unverbundene Stichproben und gleiche Varianzen analysiert. Für dichotome Variablen wurden exakte Tests nach Fisher, für sonstige kategoriale Variablen  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstests durchgeführt. Überlebensraten zu festen Zeitpunkten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Die statistischen Analysen der Hauptzielgröße Gesamtüberleben erfolgten mit multivariablen Verfahren. Um den Einfluss der Zertifizierung auf das Gesamtüberleben möglichst unverfälscht zu schätzen, wurden Cox-Regressionen mit proportionaler Hazard-Annahme durchgeführt [3]. Folgende zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfassten Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben wurden analysiert: Zentrum (zertifiziert/nichtzertifiziert), UICC-Stadi-

um (I/II/III/IV), Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Rekrutierungszeit (Zeit seit Start des Beobachtungszeitraums 27.12.2006 bis zur individuellen Erstdiagnose Darmkrebs (Studienteilnahme)), Pflegestufe (0/1/2/3), terminale Niereninsuffizienz (ja/nein), Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3, 4/Grad 1, 2), Tumorlokalisation (Kolon ICD-10 C18/Rektum C19, C20), Demenz (ja/nein), im Pflegeheim lebend (ja/nein), Alkoholsucht (ja/nein), Adipositas (ja/nein)

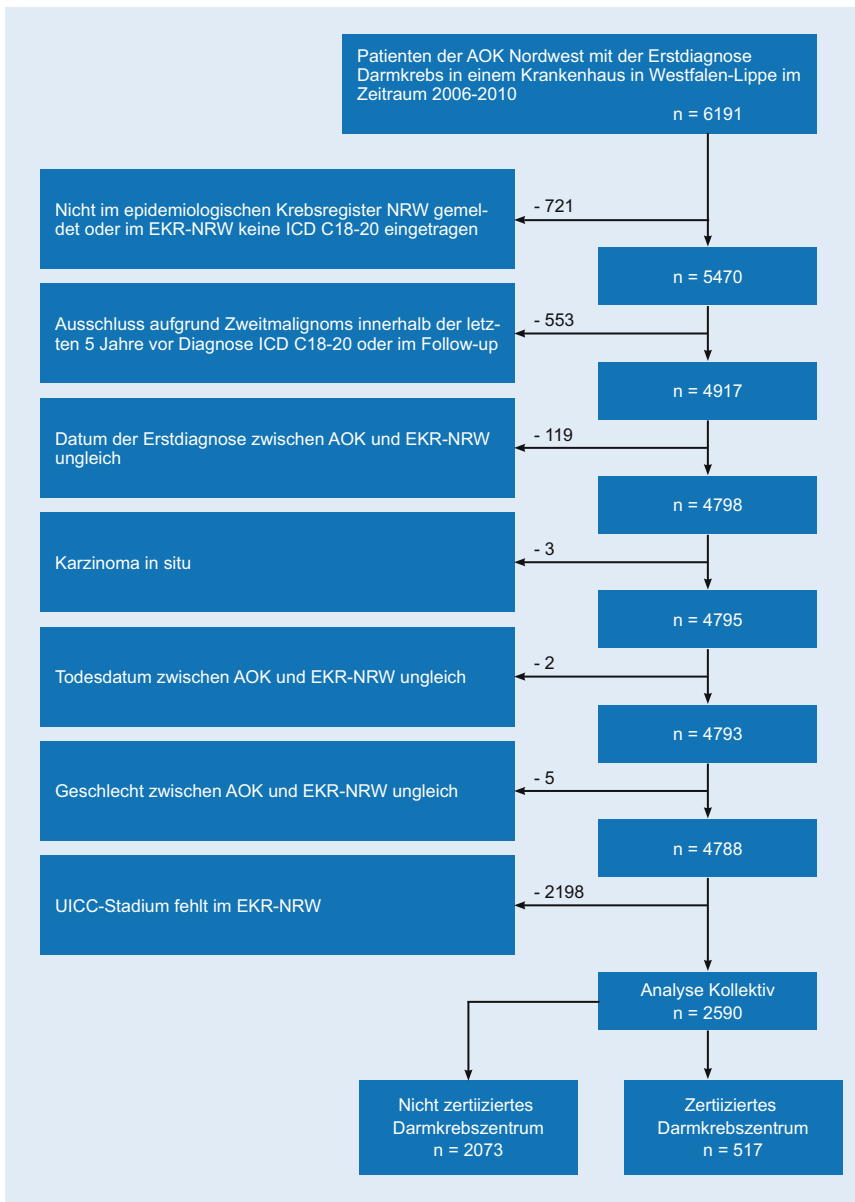


Abb. 1 ▲ Flowchart der Studienpopulation

und die Interaktionen Zentrum\*UICC-Stadium, Zentrum\*Tumorlokalisation sowie Zentrum\* Rekrutierungszeit. Die ersten Interaktionen testen, ob sich jeweils die einzelnen UICC-Stadien bzw. Kolon- und Rektumkarzinom im Effekt der Zentrumszugehörigkeit unterscheiden. Der Beobachtungszeitraum für beide Zentrumszugehörigkeiten ist identisch. Trotzdem kann im Rahmen der zeitdynamischen Entwicklung des Zertifizierungsprozesses der Effekt auftreten, dass Patienten in zertifizierten Zentren tendenziell später rekrutiert worden sind und dadurch eine kürze-

re Follow-up-Dauer haben. Dies wird durch den Interaktionsterm Zentrum\* Rekrutierungszeit adjustiert.

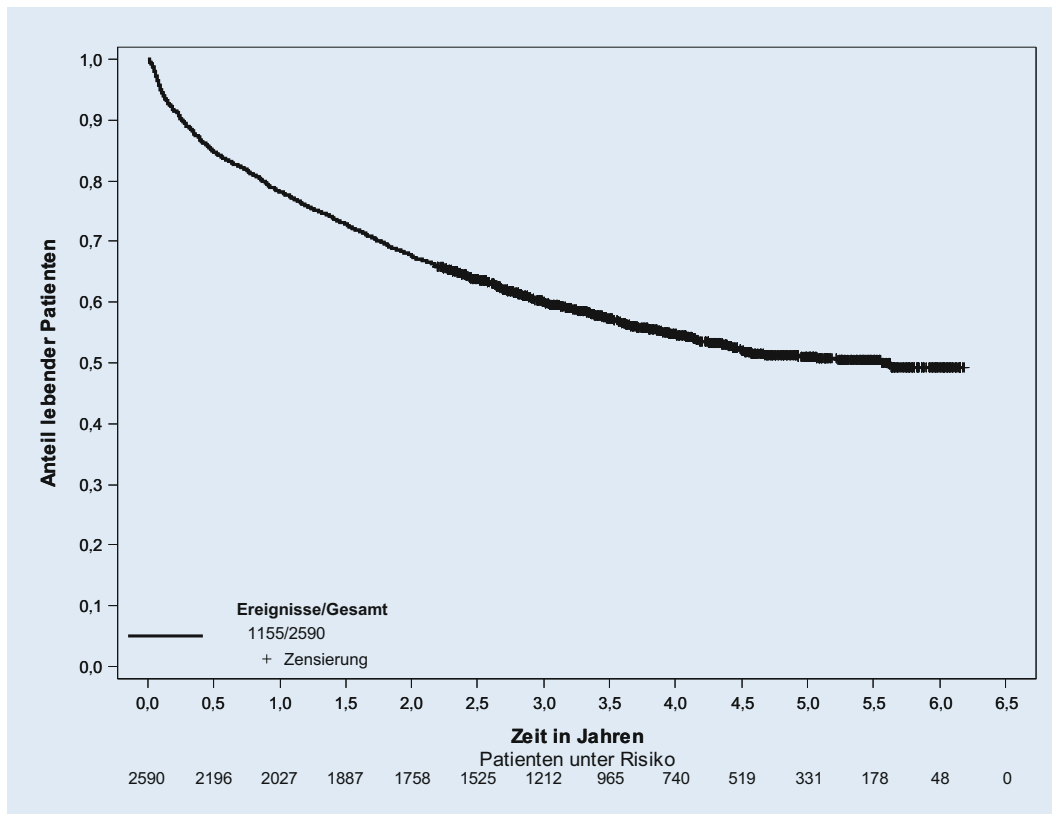
Die Modellselktionen wurden mittels schrittweise erfolgenden Rückwärts- und Vorwärtsverfahren basierend auf den *p*-Werten des Wald-Tests durchgeführt. Die Zentrumszugehörigkeit wurde als Einflussvariable in alle Modelle aufgenommen und von der Variablenselektion ausgeschlossen. Der Selektionsprozess wurde gestoppt, wenn im reduzierten Modell jeder *p*-Wert der Einflussgrößen  $\leq 0,05$  war. Der adjustierte Einfluss der Variablen im finalen Modell auf die Überle-

benszeit ist in Form von Hazard-Ratios (HR) und den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) angegeben.

## Ergebnisse

Bis zum Ende des Einschlusszeitraums 12/2010 gab es 51 zertifizierte Darmkrebszentren in NRW. Insgesamt waren 6191 Patienten im Kollektiv der AOK Nordwest, welche die Einschlusskriterien erfüllten (Tab. 2). Von diesen Patienten konnten 721 nicht im EKR-NRW identifiziert oder die Diagnose Darmkrebs nicht bestätigt werden. In 553 Fällen war im Zeitraum 5 Jahre vor der Diagnose Darmkrebs oder im späteren Verlauf ein Zweitmalignom im EKR-NRW gemeldet. Insgesamt lagen 51 verschiedene Tumor-erkrankungen als Ausschlussgrund vor, wobei mehrere maligne Erkrankungen pro Patient möglich waren. Im Rahmen der Plausibilitätsprüfung nach dem Datenaustausch mit dem EKR-NRW wurden weitere 129 Patienten ausgeschlossen. Bei 119 Patienten fanden sich größere Abweichungen des Datums der Erstdiagnose zwischen den Daten der AOK und des EKR-NRW. Es gab 5 Fälle mit diskordantem Geschlecht und 2 Fälle mit ungleichem Sterbedatum. Bei 3 Patienten lag nach Erhalt des Tumorstadiums lediglich ein Carcinoma in situ vor. Bei insgesamt 2198 der selektierten 4788 Patienten fehlten Informationen zum Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation im EKR-NRW (49,0 % bei nicht-zertifizierten Zentren; 28,9 % bei zertifizierten Zentren). Das Analysekollektiv umfasste damit letztlich 2590 Patienten. Davon wurden 517 Patienten (20 %) in einem zertifizierten Darmkrebszentrum behandelt und 2073 (80 %) in einem nicht für Darmkrebs zertifizierten Krankenhaus (Abb. 1).

Das mittlere Alter lag bei  $73,8 \pm 9,7$  Jahren, und 1219 (47,1 %) Patienten waren männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich 740 (28,6 %) Patienten im metastasierten Stadium UICC IV, und 677 (26,1 %) Patienten wiesen einen Lymphknotenbefall entsprechend dem Stadium UICC III auf. Ein frühes Stadium UICC I/II lag bei 1173 (45,3 %) Patienten vor. Ein Kolonkarzinom (C18) hatten 70 % der Patienten, ein



**Abb. 2** ◀ Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patienten im Auswertungskollektiv

Rektumkarzinom (C19/C20) 30 %. Eine terminale Niereninsuffizienz lag bei 82 (3,2 %) und eine Herzinsuffizienz NYHA Grad 3 oder 4 bei 203 (7,8 %) Patienten vor. In einem Pflegeheim lebten 61 (2,4 %) Patienten, und 210 (8,1 %) litten an einer Demenz. Das univariate Gesamtüberleben für das Auswertungskollektiv ist in **Abb. 2** dargestellt. Sämtliche Basischarakteristika wie auch die Komorbiditäten und die Pflegestufe unterschieden sich statistisch nicht zwischen Patienten eines zertifizierten Darmkrebszentrums und den Patienten eines nichtzertifizierten Krankenhauses (**Tab. 3**).

Das minimale Follow-up der Studie betrug 27 Monate („last patient in“ 12/2010, Beobachtungsende 03/2013). Die individuelle mediane Nachbeobachtungszeit betrug 48,8 Monate (95 %-KI: 47,9–49,9). Aufgrund der dynamischen Entwicklung der zertifizierten Darmkrebszentren im Beobachtungszeitraum war die mediane Nachbeobachtungszeit bei Patienten in zertifizierten Darmkrebszentren mit 40,1 Monaten (95 %-KI: 38,7–43,3) kürzer als bei den Patienten aus nichtzertifizierten Krankenhäusern mit 51,1 Monaten (95 %-

KI: 49,6–52,0). Die Todesraten am Ende des Beobachtungszeitraums 03/2013 betragen 46,1 % (1.123 zensiert) bei in zertifizierten Darmkrebszentren behandelten Patienten und 51,5 % (312 zensiert) bei den in nichtzertifizierten Krankenhäusern behandelten Patienten.

In der finalen Cox-Regression wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben beim Vergleich von zertifizierten mit nichtzertifizierten Zentren nachgewiesen. Das HR betrug 1,043 (95 %-KI: 0,893–1,219;  $p = 0,592$ ). Relevante Einflussgrößen auf das Überleben waren hingegen das Tumorstadium, das Alter bei Erstdiagnose, die Pflegestufe, Niereninsuffizienz, die Rekrutierungszeit und Demenz (**Tab. 4**). Unterschiedliche Einflüsse der Zentrumszugehörigkeit innerhalb der einzelnen UICC-Stadien (I–IV) oder der Tumorlokalisationen (Kolon C18, Rektum C19/20) wurden nicht festgestellt. Diese Wechselwirkungen zeigten keinen zusätzlichen Effekt auf das Gesamtüberleben und wurden daher bei der Modellselktion entfernt. Ebenso zeigten die Haupteffekte Tumorlokalisation, Geschlecht, Alkoholsucht, Adipositas, im Pflegeheim lebend und

Herzinsuffizienz keinen zusätzlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem die Modelle erneut für das Kollektiv mit 4788 Patienten ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums berechnet wurden. Hierbei blieben dieselben Einflussvariablen wie im finalen Modell übrig. Der adjustierte Vergleich von zertifiziertem vs. nichtzertifiziertem Zentrum ergab ein fast unverändertes HR von 1,021 (95 %-KI: 0,903–1,155;  $p = 0,7934$ ). Ebenso wurden die Zentrumsgruppen weiter differenziert in zertifiziert, erst nach Erstdiagnose zertifiziert (bis 12/2010) und nie zertifiziert. Dabei ergab sich für den Vergleich später zertifiziert vs. nie zertifiziert ein HR von 1,167 (95 %-KI: 0,953–1,428;  $p = 0,1349$ ) und für zertifiziert vs. nie zertifiziert ein HR von 1,057 (95 %-KI: 0,904–1,236;  $p = 0,4885$ ).

## Diskussion

### Vorgehen

Es existierten bisher keine Daten über das Gesamtüberleben von Patienten aus

**Tab. 3** Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Mortalität

Parameter		Gesamt		Zentrum		p-Wert
		100 % (2590)	Nicht zertifiziert 80,0 % (2073)	Zertifiziert 20,0 % (517)		
Geschlecht	Männlich	47,1 % (1219)	46,7 % (969)	48,4 % (250)		*0,5223
	Weiblich	52,9 % (1371)	53,3 % (1104)	51,6 % (267)		
Rekrutierungszeit <sup>a</sup>	Jahre	2,0 ± 1,1	1,9 ± 1,1	2,4 ± 1,1		*** < 0,0001
Alter bei Erstdiagnose	Jahre	73,8 ± 9,7	73,4 ± 9,7	74,0 ± 9,9		***0,6348
UICC	I	18,1 % (468)	18,2 % (378)	17,4 % (90)		**0,8386
	II	27,2 % (705)	27,1 % (561)	27,9 % (144)		
	III	26,1 % (677)	25,9 % (536)	27,3 % (141)		
	IV	28,6 % (740)	28,8 % (598)	27,5 % (142)		
Lokalisation	Kolon (C18/19)	70,0 % (1812)	70,5 % (1461)	67,9 % (351)		*0,2603
	Rektum (C20)	30,0 % (778)	29,5 % (612)	32,1 % (166)		
Pflegestufe	Keine	91,1 % (2359)	91,2 % (1890)	90,7 % (469)		*0,5553
	1	6,6 % (170)	6,3 % (131)	7,5 % (39)		
	2	2,2 % (56)	2,3 % (48)	1,5 % (8)		
	3	0,2 % (5)	0,2 % (4)	0,2 % (1)		
Lebt im Pflegeheim		2,3 % (59)	2,2 % (46)	2,5 % (13)		*0,7414
Alkoholsucht		3,6 % (92)	3,8 % (79)	2,5 % (13)		*0,1838
Adipositas		20,8 % (540)	21,2 % (439)	19,5 % (101)		*0,4319
Terminale Niereninsuffizienz		3,2 % (82)	3,4 % (71)	1,1 % (11)		*0,1597
Herzinsuffizienz NYHA 3/4		7,8 % (203)	8 % (166)	7,2 % (37)		*0,5833
Demenz		8,1 % (210)	8,1 % (167)	8,3 % (43)		*0,8571
Verstorben bis 03/2013 <sup>****</sup>		50,6 % (zensiert 1435)	51,5 % (zensiert 1123)	46,1 % (zensiert 312)		–
Überlebensrate <sup>****</sup>	1 Jahr	78,0 %	78,6 %	77,0 %		–
	3 Jahre	60,1 %	59,5 %	63,0 %		–
	5 Jahre	51,0 %	50,3 %	53,9 %		–

Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als relative (absolute) Häufigkeiten dargestellt

\*p-Werte des exakten Tests nach Fisher für dichotome Variablen; \*\*p-Wert des  $\chi^2$ -Tests für kategoriale Variable; \*\*\*p-Werte des t-Tests für unverbundene Stichproben und gleiche Varianzen für stetige Variablen; \*\*\*\*Schätzungen der Mortalitäts- und Überlebensraten mit Kaplan-Meier-Methode

<sup>a</sup>Zeit seit Start des Beobachtungszeitraums (27.12.2006) bis zur individuellen Erstdiagnose Darmkrebs (Studienteilnahme)

zertifizierten Darmkrebszentren im Vergleich zu andernorts ersttherapierten Patienten. Deswegen wurde in der vorliegenden Arbeit mit Routinedaten einer Krankenkasse (AOK Nordwest) in Kombination mit Daten eines Krebsregisters (EKR-NRW) untersucht, ob sich ein Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit Darmkrebs darstellen lässt, die in einem zertifizierten Zentrum oder

in einem nichtzertifizierten Krankenhaus behandelt wurden.

Dabei wies das Gesamtüberleben im Ergebnis keinen statistisch nachweisbaren Unterschied bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48,8 Monaten auf. Diese Aussage hat zahlreiche Limitationen und muss deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.

## Limitationen

Zum einen konnten 2198 der 4788 Patienten, die nach Abgleich der beiden Datensätze verblieben, nicht für die Auswertung berücksichtigt werden, da für diese Patienten kein Tumorstadium verfügbar war. Über den hierdurch entstandenen Selektions-Bias kann keine Aussage getroffen werden. Diese Unsicherheit in dem aus Routinedaten einer Krankenkasse und epidemiologischen Daten eines Krebsregisters zusammengesetzten Patientenkollektiv zeigt sich ebenfalls in der Tatsache, dass nur für etwa 42 % der Patienten ein vollständiger Datensatz zu dieser Auswertung genutzt werden konnte. Es ist zu erwarten, dass klinische Krebsregister hier zu einer Verbesserung der Datenqualität beitragen können. Der Datensatz war außerdem nicht geeignet, wichtige Aspekte der Prozessqualität wie die Qualität des Stagings oder operative Ergebnisse (Anteil der R0-Resektion) in Abhängigkeit von der Zertifizierung differenziert zu untersuchen. Für die Überlebensanalyse liegen nur Sterbedaten ohne kausale Ursache vor. Informationen zur krebsbedingten Mortalität wie auch Informationen über die individuellen Krankheitsverläufe und Therapien der Patienten sind nicht vorhanden. Dadurch ist eine differenziertere Analyse nicht möglich.

Schließlich bleibt kritisch zu betrachten, ob das Gesamtüberleben als ausschließlicher Vergleichsparameter für eine Beurteilung des Nutzens der Zertifizierung der primär behandelnden Zentren geeignet ist. Das Gesamtüberleben bildet durch den langen Betrachtungszeitraum die meisten, von der Primärbehandlung unabhängigen Einflussfaktoren ab, wodurch der Einfluss der primären Qualität in den Zentren auf diesen Indikator erheblich beeinflusst wird. Eine umfassende Beurteilung der Behandlungsqualität ist nur durch verschiedene Indikatoren abbildbar. Als patientenrelevant sind hier beispielsweise auch die Häufigkeit und Schwere von Neben- und Folgewirkungen der Therapie sowie die Lebensqualität zu nennen.

Maßgeblich für die Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen zerti-

**Tab. 4** Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression für das Gesamtüberleben

Einflussgrößen		Hazard-Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert (Wald-Test)	
Zentrum	Zertifiziert vs. nichtzertifiziert	1,043	0,893	1,219	0,5920
UICC-Stadium	II vs. I	1,399	1,086	1,803	0,0095
	III vs. I	2,738	2,156	3,478	<0,0001
	IV vs. I	9,669	7,714	12,120	<0,0001
Rekrutierungszeit <sup>a</sup>	x + 1 vs. x Jahre	0,895	0,847	0,946	<0,0001
Alter bei Erstdiagnose	x + 1 vs. x Jahre	1,039	1,032	1,046	<0,0001
Pflegestufe	1 vs. 0	1,787	1,445	2,210	<0,0001
	2 vs. 0	2,164	1,576	2,971	<0,0001
	3 vs. 0	3,377	1,079	10,573	0,0366
Terminale Niereninsuffizienz	Ja vs. nein	3,638	2,802	4,724	<0,0001
Demenz	Ja vs. nein	1,374	1,128	1,674	0,0016

Entfernte Einflussgrößen durch Variablenselektion (Vorwärts-/Rückwärts-Selektion bezüglich Wald-p-Wert): Geschlecht (männlich/weiblich), Alkoholsucht (ja/nein), Adipositas (ja/nein), Tumorklassifikation (ICD C18, C19/C20), Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3, 4/Grad 1, 2), im Pflegeheim lebend (ja/nein), Interaktion Zentrum\*UICC Status, Interaktion Zentrum\*Tumorklassifikation, Interaktion Zentrum\*Rekrutierungszeit<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Zeit seit Start des Beobachtungszeitraums (27.12.2006) bis zur individuellen Erstdiagnose Darmkrebs (Studienteilnahme)

fiziert oder nichtzertifiziert war der Ort der Erstdiagnose der Darmkrebserkrankung. Dabei wurde zum Projektbeginn die Annahme getroffen, dass die allermeisten Patienten auch im entsprechenden Zentrum bzw. Krankenhaus weiterbehandelt wurden oder zumindest das eingeschlagene Therapiekonzept durch die initialen Strukturen entscheidend bestimmt wurde. Überprüfbar wäre diese Annahme nur auf der Basis klinischer Krebsregisterdaten.

Die im Rahmen der Analyse miterfassten Komorbiditäten stellen nur eine Auswahl dar, die zudem ausschließlich auf Basis verfügbarer Abrechnungsdaten der Krankenkasse bestimmt wurden. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer Pflegestufe 3 weisen eine schlechte Prognose auf. Dies spiegelt sich im Einfluss auf das Überleben im multivariablen Cox-Modell wider. Jedoch lässt sich keine Aussage darüber treffen, welche nicht erfassten Begleiterkrankungen in dieser retrospektiven Betrachtung zusätzlich einen Einfluss haben und ob sie in den beiden Gruppen in systematisch unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sind.

Trotz dieser dargestellten Limitationen wurde mit einem Rückgriff auf be-

reits existierende Daten ein großes Patientenkollektiv generiert, mit dem erstmals der Vergleich des Gesamtüberlebens für Darmkrebspatienten in zertifizierten und nichtzertifizierten Zentren untersucht werden konnte.

### Bedeutung von Krebsregistern

Hier wird deutlich, dass klinische Krebsregister unabdingbar für die Beantwortung solcher Fragestellungen sind. Entsprechend wurde bereits im 2008 vorgestellten Nationalen Krebsplan das Ziel formuliert, klinische Krebsregister flächendeckend auszubauen [14] und das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz mit dem § 65c SGB V – Gesetz zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister – im Jahr 2013 verabschiedet [2]. In einigen Bundesländern sind bereits Landeskrebsregistergesetze zur klinischen Krebsregistrierung in Kraft getreten. In NRW war dies am 01.04.2016 der Fall. Der flächendeckende Aufbau einer klinischen Krebsregistrierung in Deutschland soll bis Ende 2017 erfolgen. Mit diesen Registerdaten könnte der Erfolg der mit großem Ressourceneinsatz verbundenen Zertifizierungen in der on-

kologischen Versorgung in Deutschland valide geprüft werden.

### Effekt der Zertifizierung

Die Anzahl von Darmkrebspatienten in zertifizierten Zentren steigt stetig und lag 2014 bei 41 % [5, 4, 8]. Beim Brustkrebs betrug dieser Anteil bereits 70 % [5, 8]. Entsprechend dieser Entwicklung wird die Kontrollgruppe für eine Überprüfung des Effekts einer Zertifizierung immer kleiner. Dies zeigt die Dringlichkeit auf, die patientenrelevanten Effekte einer Zertifizierung zu belegen, bevor Untersuchungen hierzu nicht mehr möglich sind.

Zusammenfassend konnte trotz dieses innovativen Ansatzes der Datengenerierung in dieser Untersuchung kein Überlebensvorteil für Darmkrebspatienten in zertifizierten Darmkrebszentren im Vergleich zu nichtzertifizierten Zentren validiert werden. Das relative 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem kolorektalen Tumor lag in 2013 in NRW bei 62 % für Männer und 64 % für Frauen [7]. Es sollte daher erwogen werden, in den kommenden Jahren das Patientenkollektiv erneut mit den Daten des EKR-NRW abzugleichen, um die Nachbeobachtungszeit deutlich zu verlängern. Aufgrund vorhandener Limitationen der aktuell vorliegenden Untersuchung muss der fehlende Nachweis eines Überlebensvorteils für Darmkrebspatienten in zertifizierten Darmkrebszentren mit Vorsicht interpretiert und zukünftig anhand umfassenderer Daten, wie sie beispielsweise durch klinische Krebsregister erhoben werden, überprüft werden.

Die Autoren erkennen die konzeptionellen Vorteile der zertifizierten Zentrumsbildung im Hinblick auf die optimierte Versorgung onkologischer Patienten ausdrücklich an. Eine Objektivierung der positiven Effekte im Rahmen von Ansätzen zur Versorgungsforschung stellt jedoch eine große methodische Herausforderung dar. Diese betreffen sowohl die zu evaluierenden Endpunkte als auch die zu berücksichtigenden Einflussfaktoren. Außerdem hat sich in dieser Studie gezeigt, dass die notwendige Qualität und Verfügbarkeit von Daten zu diesen Fragestellungen nicht mit Routineab-

rechnungsdaten der Krankenkassen erreichbar sind, sondern die umfassende und longitudinale Dokumentation von Behandlungsdaten in klinischen Krebsregistern erfordern. Trotzdem sollte die Zertifizierung – so wie jedes therapeutische Konzept in der Medizin – durch patientenrelevante Endpunkte, beispielsweise Behandlungs- und Lebensqualität, überprüft und validiert werden. Insofern sehen die Autoren die hier vorgestellten Ergebnisse als Aufforderung zur Weiterentwicklung der Methoden in der onkologischen Versorgungsforschung [1, 10] und nicht als Beleg für unzureichenden Nutzen von Zentren und deren Zertifizierung.

### Fazit für die Praxis

- Die Zertifizierung von Darmkrebszentren bietet ideale Voraussetzungen zur Umsetzung eines interdisziplinären, leitlinienadhärenten Ansatzes zur Behandlung von Darmkrebspatienten. Prozessqualität und Surrogatparameter legen eine Therapieverbesserung nahe.
- Mit der hier angewandten Analytik konnte bzgl. des Gesamtüberlebens kein statistischer Unterschied für die Behandlung in zertifizierten Darmzentren gezeigt werden.
- Die vielfältigen Limitationen der Untersuchung sind hauptsächlich auf mangelnde Verfügbarkeit umfassender, longitudinaler Behandlungsdaten zurückzuführen.
- Durch die verpflichtende klinische Krebsregistrierung wird die erforderliche Datenbasis zur künftigen Beantwortung solcher Fragestellungen geschaffen.
- Künftige Untersuchungen sollten neben dem Gesamtüberleben auch andere patientenrelevante Endpunkte einbeziehen.
- Durch die stetige Zunahme zertifizierter Zentren wird ein Vergleich mit der Behandlung in nichtzertifizierten Zentren nur noch kurze Zeit möglich sein.

### Korrespondenzadresse

**Dr. R. Koch, Dipl.-Math.**

Institut für Biometrie und Klinische Forschung,  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Schmeddingstraße 56, 48149 Münster,  
Deutschland  
Raphael.Koch@ukmuenster.de

**Danksagung.** Die Autoren danken der Krebsgesellschaft NRW für die Initiierung und Finanzierung dieses Projekts sowie für die Bereitstellung der Infrastruktur. Weiter danken wir der AOK Nordwest NRW für die Kooperation.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Kampfenkel, A. Arning, O. Heindinger, H. Jürgens und R. Koch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Beckmann MW, Bani MR, Loehberg CR et al (2009) Are certified breast centers cost-effective? *Breast Care (Basel)* 4:245–250
2. Bundesgesetzblatt (2013) Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG). Bundesgesetzblatt, Bd. 16 Teil I. Bundesanzeiger, Bonn
3. Cox D (1972) Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc B* 34:187–220
4. Deutsche Krebsgesellschaft (2014) Kennzahlenauswertung 2015. Benchmarking-Bericht der zertifizierten Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Kennzahlenjahr 2013/Auditjahr 2014. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin
5. Deutsche Krebsgesellschaft (2015) Kennzahlenauswertung 2015. Benchmarking-Bericht der zertifizierten Brustkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Auditjahr 2014/Kennzahlenjahr 2013. <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/jahresberichte.html>. Zugegriffen: 3. November 2015
6. Deutsche Krebsgesellschaft (2015) Zertifizierung. <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung.html>. Zugegriffen: 2. November 2015
7. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen (2015) Jahresbericht 2015 mit Datenreport. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH, Münster
8. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
9. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) UICC TNM classification of malignant tumours, 7. Aufl. Wiley, Hoboken
10. Weikert S, Baumunk D, Stephan C et al (2011) Introduction of interdisciplinary prostate cancer

centers based on the recommendations of the German Cancer Society. A cost-benefit analysis 3 years after accreditation. *Urologe A* 50:1083–1088

11. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J et al (2014) Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. *Int J Colorectal Dis* 29:511–518
12. Winter A, Seufferlein T, Post S et al (2013) Entwicklung der Behandlungsqualität. Beispiel Darmkrebszentren. *Forum Fam Plan West Hemisph* 28:243–246
13. World Health Organization (2014) International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Zugegriffen: 8. Mai 2014
14. Zylka-Menhorn V (2008) Nationaler Krebsplan: Startschuss für einen mehrjährigen Prozess. *Dtsch Arztebl* 105(26):A-1431