

Potenzialabschätzung für die Konzentration der Versorgung von Krebspatient:innen in Kliniken mit DKG-Zertifizierung mittels Überlebenszeitanalyse

Assessment of the Potential of Concentrating Cancer Care in Hospitals With Certification Through Survival Analysis



Autorinnen/Autoren

Veronika Bierbaum¹, Jochen Schmitt¹, Monika Klinkhammer-Schalke², Olaf Schoffer¹

Institute

- 1 Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Germany
- 2 Tumorzentrum Regensburg (TZR), Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Regensburg, Germany

Schlüsselwörter

Krebs, Zertifizierung, Überlebenszeitanalyse

Key words

cancer, certification, survival analysis

Bibliografie

Gesundheitswesen 2023; 85 (Suppl. 3): S197–S204

DOI 10.1055/a-2132-6797

ISSN 0949-7013

© 2023. 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, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Veronika Bierbaum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Zentrum für
Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Germany
veronika.bierbaum@uniklinikum-dresden.de

English version and additional material at:
<https://doi.org/10.1055/a-2132-6797>.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Zertifizierungsprogramme zielen darauf ab, die Qualität komplexer interdisziplinärer Versorgungsmodelle wie der Krebsbehandlung zu verbessern, indem der Versorgungsprozess nach evidenzbasierten Leitlinien strukturiert wird. In Deutschland bietet die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) ein Zertifizierungsprogramm für die Krebsversorgung an, das mehr als tausend Zentren umfasst. In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie wurde anhand eines großen, bundesweiten Datensatzes, der auf Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung und ausgewählter klinischer Krebsregister basiert, gezeigt, dass es einen Überlebensvorteil für Krebspatienten gibt, die in von der DKG zertifizierten Krankenhäusern erstbehandelt wurden. Hier leiten wir aus dem relativen Überlebensvorteil zwei absolute Maße ab. Dies geschieht mit dem Ziel, das Potential dieses Vorteils zu quantifizieren für die Annahme, dass alle Patienten in einem zertifizierten Zentrum behandelt worden wären.

Methoden In der WiZen-Studie wurde das Überleben von erwachsenen AOK-Versicherten mit einer Krebsdiagnose zwischen 2009 und 2017 in zertifizierten Krankenhäusern im Vergleich zu nicht zertifizierten Krankenhäusern analysiert. Neben Kaplan-Meier-Schätzern wurde für insgesamt 11 Krebsarten eine Cox-Regression mit sog. „shared frailty“ verwendet, die für patientenspezifische Informationen wie demografische Merkmale und Komorbiditäten sowie Krankenhausmerkmale und den zeitlichen Verlauf adjustiert wurde. Auf der Grundlage dieser Regression berechnen wir adjustierte Überlebenskurven, die den Zertifizierungseffekt direkt berücksichtigen. Anhand dieser adjustierten Überlebenskurven werden die verlorenen Lebensjahre (Life Years lost, YLL) berechnet. Ebenfalls berechnet wird die Number needed to treat (NNT) für Überleben 5 Jahre nach Diagnosestellung und die daraus resultierende Anzahl vermeidbarer Todesfälle.

Ergebnisse Basierend auf unserer Schätzung für die 537 396 Patienten, die in der WiZen-Studie in einem nicht zertifizierten Krankenhaus behandelt wurden, was 68,7 % der Studienpopulation entspricht, finden wir ein Potenzial von 33 243 YLL pro Jahr in Deutschland, berechnet auf Grundlage der deutschen Bevölkerung im Jahr 2017. Das Potenzial zur Vermeidung von Todesfällen 5 Jahre nach der Diagnose beträgt in Deutschland 4.729 Fälle pro Jahr.

Schlussfolgerung Die Cox-Regression ist zwar ein wichtiges Instrument zur Bewertung des Nutzens, der sich aus Adjustierung mit Variablen mit potenziellem Einfluss auf das Überleben ergibt, wie z. B. der Zertifizierung, aber ihre direkten Ergebnisse sind nicht gut geeignet, um diesen Nutzen für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen zu quantifizieren. Die geschätzten verlorenen Lebensjahre und die Anzahl der Todesfälle 5 Jahre nach Diagnose, die hätten vermieden werden können, beugen einer Fehlinterpretation der in der Überlebensanalyse üblicherweise verwendeten Hazard Ratios vor und können dazu beitragen, eine Ergebnisdarstellung für wichtige Akteure im Gesundheitswesen ohne spezielles Hintergrundwissen in Statistik zu erreichen. Die hier vorgestellten Maße, die sich direkt auf die Auswirkungen der Zertifizierung beziehen, können darüber hinaus als Ausgangspunkt für gesundheitsökonomische Berechnungen verwendet werden. Die Steuerung von Krebspatient:innen in zertifizierte Krankenhäuser hätte ein hohes Potenzial, das Überleben bei Krebs zu verbessern.

ABSTRACT

Background Certification programs seek to improve the quality of complex interdisciplinary models of care such as cancer treatment through structuring the process of care in accordance with evidence-based guidelines. In Germany, the German Cancer Society (Deutsche Krebsgesellschaft, DKG) provides a certification programme for cancer care that covers more than one thousand centers. In a recent retrospective cohort study, it has been shown on a large, nationwide data set based on data from a statutory health insurance and selected

clinical cancer registries, that there is a benefit in survival for cancer patients who have received initial treatment in hospitals certified by the DKG. Here, we deduce two absolute measures from the relative benefit in survival with the aim to quantify this benefit if all patients had been treated in a certified center.

Methods The WiZen study analysed survival of adult patients insured by the AOK with a cancer diagnosis between 2009 and 2017 in certified hospitals vs. non-certified hospitals. Besides Kaplan-Meier-estimators, Cox regression with shared frailty was used for 11 types of cancer in total, adjusting for patient-specific information such as demographic characteristics and comorbidities as well as hospital characteristics and temporal trend. Based on this regression, we predict adjusted survival curves that directly address the certification effect. From the adjusted survivals, we calculated years of life lost (YLL) and number needed to treat (NNT), along with a difference in deaths 5 years after diagnosis.

Results Based on our estimate for the 537,396 patients that were treated in a non-certified hospital included in the WiZen study, corresponding to 68,7 % of the study population, we find a potential of 33,243 YLL per year in Germany based on the size of the German population as of 2017. The potential to avoid death cases 5 years from diagnosis totals 4,729 per year in Germany.

Conclusion While Cox regression is an important tool to evaluate the benefit that arises from variables with a potential impact on survival such as certification, its direct results are not well suited to quantify this benefit for decision makers in health care. The estimated years of life lost and the number of deaths that could have been avoided 5 years from diagnosis avoid mis-interpretation of the hazard ratios commonly used in survival analysis and should help to inform key stakeholders in health care without specialist background knowledge in statistics. Our measures, directly addressing the effect of certification, can furthermore be used as a starting point for health-economic calculations. Steering the care of cancer patients primarily to certified hospitals would have a high potential to improve outcomes.

Einleitung

Nach dem Nationalen Krebsplan sollen alle Krebspatient:innen nach evidenzbasierten Behandlungsleitlinien behandelt werden [1]. Mit diesem Ziel hat die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) seit 2003 ein Zertifizierungsprogramm etabliert, das die evidenzbasierte, leitliniengerechte Gestaltung des gesamten Versorgungsprozesses zum Ziel hat und derzeit das größte in Europa ist [2, 3]. Um ein DKG-Zertifikat zu erhalten, müssen die Krankenhäuser eine Reihe von fachlichen und qualitativen Anforderungen erfüllen, die auf S3-Leitlinien basieren [2]. Diese Anforderungen beziehen sich auf den gesamten Prozess der onkologischen Versorgung: Zu den strukturellen Anforderungen gehören z. B. die multidisziplinäre Kommunikation, die psychoonkologische Betreuung sowie die Anbindung an den ambulanten Sektor, an die soziale Betreuung und die Rehabilitation. Zertifizierte Krankenhäuser müssen zur Aufrechterhaltung des Zertifikats jährliche Berichte in Form von einrichtungsspezifischen

Erhebungen und Kennzahlenbögen vorlegen, die auch Qualitätsindikatoren im Sinne der S3-Leitlinien beinhalten. Die Anforderungen und Erhebungsbögen sind über die DKG-Website öffentlich zugänglich. Es ist möglich, dass Krankenhäuser, die kein Zertifikat besitzen, die gleichen strukturellen Anforderungen für die Krebstherapie erfüllen, sie sind aber nicht dazu verpflichtet, dies zu tun. Es ist daher davon auszugehen, dass die Maßnahmen, die zur Erfüllung der Zertifizierungskriterien erforderlich sind, letztlich zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen.

Ziel der „WiZen“-Studie, deren Ergebnisse als Grundlage für diesen Artikel dienen, war es, verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit der Zertifizierung zu machen: Die vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, Förderkennzeichen: 01VSF17020) geförderte „WiZen-Studie“ (Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren) liefert eine große und umfassende Analyse des Überlebens in DKG-zertifizierten Krankenhäusern

im Vergleich zu nicht-zertifizierten Kliniken auf der Basis von bundesweiten AOK-Daten und Daten mehrerer klinischer Krebsregister. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass – unabhängig von der Entität – die Behandlung in einem zertifizierten Krankenhaus die Überlebenschancen von Patient:innen mit einer Krebserkrankung erhöht [4–6], was frühere Belege für positive Auswirkungen der Zertifizierung sowohl national [7–10] als auch international [11–15] festigt. Die gesetzliche Krankenversicherung AOK umfasste im Jahr 2017 eine Gesamtbevölkerung von rund 22 Millionen Erwachsenen. Die WiZen-Studie enthält Kohorten von Patientinnen und Patienten mit inzidenter Krebserkrankung für insgesamt elf Entitäten von 10.596 Patientinnen und Patienten (Zervixkarzinom) bis 172.901 Patientinnen und Patienten (Lungenkarzinom) in den Jahren 2009–2017. Die Überlebensanalyse wurde für elf Entitäten getrennt durchgeführt, einschließlich Kaplan-Meier-Schätzungen und sog. „Cox-Regression mit shared frailty“. Bei diesen Entitäten han-

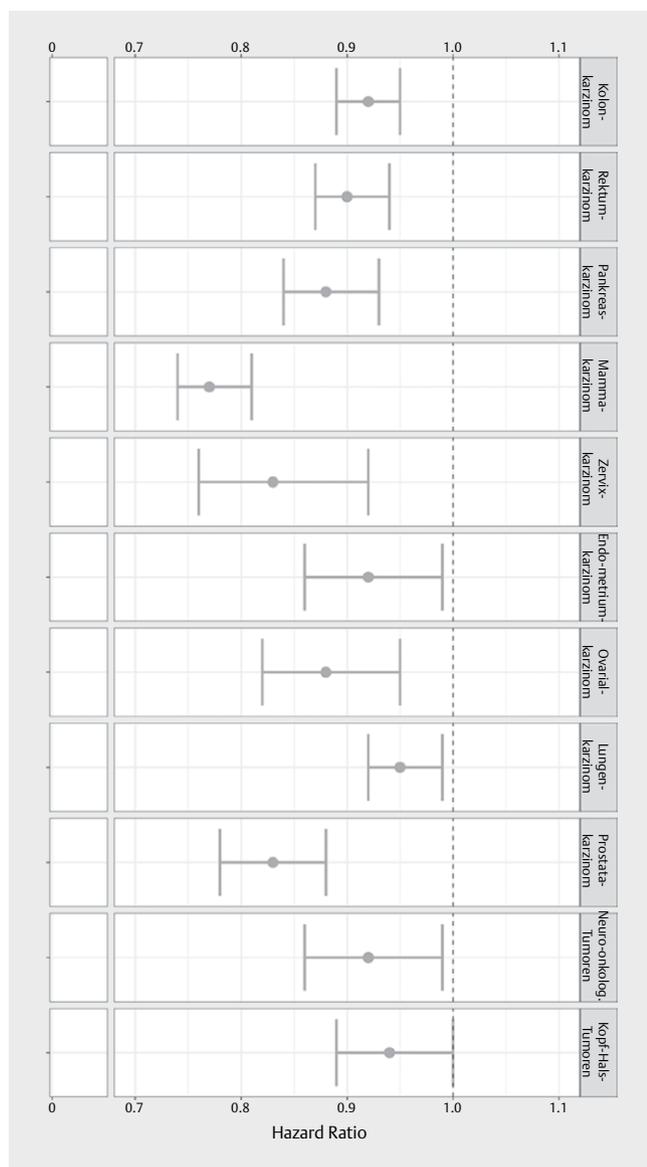
deltete es sich um das Kolon- und Rektumkarzinom, Lungenkrebs, Pankreaskarzinom, Brustkrebs, Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom, Prostatakrebs, Kopf- und Halstumoren sowie Hirntumoren, definiert durch ICD-10-Codes (siehe Tabelle S1). Für jede Entität wurde eine Reihe von Kovariaten berücksichtigt, die aus demografischen Informationen der Patient:innen (Alter, Geschlecht), krankheitsbezogenen Informationen (Fernmetastasen, sekundäre Malignome, Komorbiditäten) und Informationen auf Krankenhausebene (Status des Krankenhauses – Lehrkrankenhaus, Universitätskrankenhaus und Eigentümer sowie Anzahl der Betten) sowie dem Kalenderjahr der Behandlung bestanden, um etwaige Auswirkungen des medizinischen Fortschritts zu berücksichtigen. Die relativen Überlebensvorteile lagen bei den 11 untersuchten Einrichtungen und Kohorten zwischen 3 und 26 Prozent (► **Abb. 1**).

Über alle Entitäten hinweg wurde weniger als die Hälfte der Patient:innen mit einer Krebserkrankung während des Studienzeitraums (2009–2017) in zertifizierten Krankenhäusern behandelt, und der Anteil der in zertifizierten Krankenhäusern behandelten Patient:innen lag während des Beobachtungszeitraums bei 31,3%. Der Anteil der Patient:innen, die nicht in einem zertifizierten Krankenhaus behandelt wurden, reicht von 36,5 (Brustkrebs) bis 92,5 Prozent (Hirntumoren), s. ► **Abb. 2**.

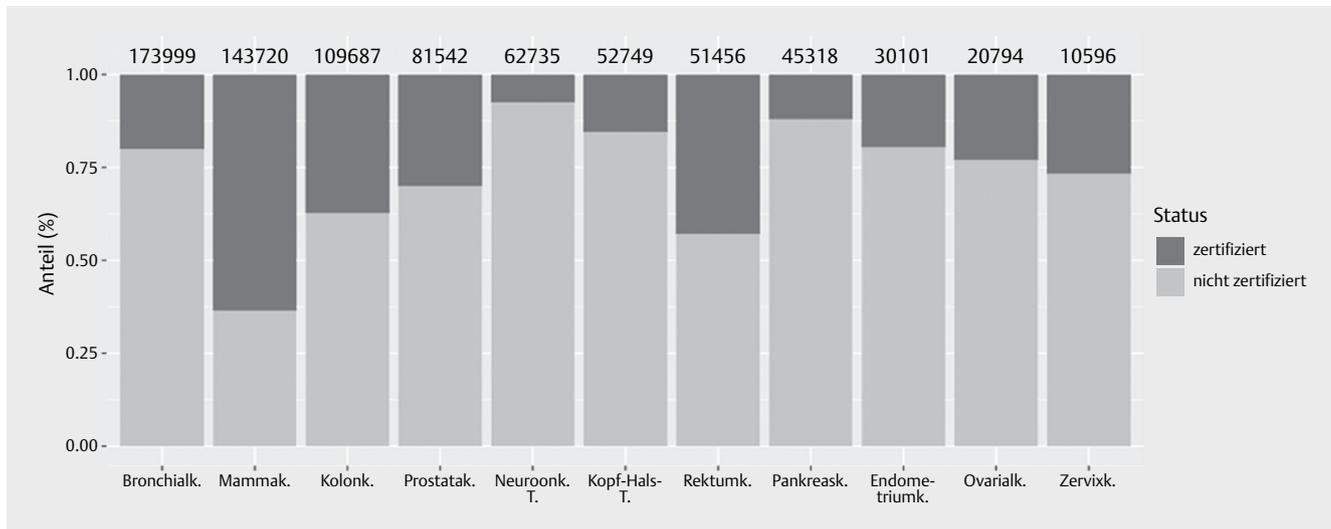
Da die WiZen-Studie gezeigt hat, dass der Zertifizierungseffekt einen Überlebensvorteil über alle Entitäten hinweg darstellt, stellt sich die Frage, wie groß dieser Vorteil gewesen wäre, wenn alle Patient:innen in einem zertifizierten Zentrum behandelt worden wären. Die Cox-Regression ist zwar ein mächtiges statistisches Instrument zur Bewertung der Wirkung von Behandlungen bei Krankheiten wie Krebs, ihre direkten Ergebnisse sind jedoch nicht geeignet, diesen Vorteil zu quantifizieren:

Die Cox-Regression befasst sich mit den Auswirkungen mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit und quantifiziert insofern die Wirkung der Zertifizierung. Die Ergebnisse einer Cox-Regression werden jedoch in der Regel in Form von Hazard Ratios dargestellt, d. h. der relativen Auswirkung einer bestimmten Kovariate auf das (zeitabhängige) Risiko bezogen auf ein bestimmtes Referenzniveau, z. B. Vorhandensein vs. Nichtvorhandensein einer Kovariate. Die Hazard Ratio ist ein relatives Maß, während in vielen Fällen die Auswirkungen auf eine bestimmte Population in absoluten Zahlen benötigt werden. Dies gilt insbesondere für Patient:innen, die ein absolutes Risiko oder eine Chance wie die Number Needed to Treat (NNT) viel besser interpretieren können als ein relatives Risiko oder eine Hazard Ratio. Für gesundheitspolitische Entscheidungsträger wiederum ist die Quantifizierung des absoluten Gesamteffekts, der durch verlorene Lebensjahre (YLL) erfasst wird, von großer Bedeutung [16]. Die Interpretation einer Hazard Ratio erfordert spezielles Hintergrundwissen in Statistik und somit eine sehr sorgfältige Einordnung [17]. Die Hazard Ratio steht daher in der Kritik, nicht besonders geeignet zu sein, um Studienergebnisse z. B. Entscheidungsträgern und anderen Akteuren im Gesundheitswesen zu veranschaulichen, und es werden Konzepte entwickelt, um ihre Verwendung gänzlich zu vermeiden [18–21].

In diesem Artikel berechnen wir zwei absolute Maße aus adjustierten Überlebenskurven, die die Ergebnisse der Cox-Regression einbeziehen, sich aber nicht auf die Angabe der Hazard Ratios stützen. Das erste Maß ist die Number Needed to Treat (NNT), die es ermöglicht, den Unterschied in der Sterblichkeit zu einem bestimm-



► **Abb. 1** Adjustierte Hazard Ratios (95% Konfidenzintervalle) des Gesamtüberlebens für die Behandlung in DKG-zertifizierten gegenüber nicht zertifizierten Krankenhäusern für die elf betrachteten Entitäten.



► **Abb. 2** Anteil der Patienten, die in einem DKG-zertifizierten Krankenhaus/nicht DKG-zertifizierten Krankenhaus behandelt wurden, sowie die Anzahl der Patienten zu jeder Entität.

ten Zeitpunkt nach der Diagnose zwischen zwei Gruppen zu quantifizieren. Das zweite Maß sind die verlorenen Lebensjahre (Years of life lost, YLL), die in der Kommunikation der statistischen Bewertung der Krankheitslast für Krebs und Diabetes, z. B. durch das Robert-Koch-Institut (RKI) und das National Cancer Institute (NCI), häufig verwendet werden [22–24]. Wir leiten beide Maße aus Überlebenskurven ab, die mittels Cox-Regression vorhergesagt werden.

Unser Ansatz ermöglicht die Einbettung von Ergebnissen aus multivariaten statistischen Analysen mit einem Rahmen, der unserer Meinung nach für die Kommunikation der Wirksamkeit einer Gesundheitsmaßnahme mit Nicht-Statistikern geeignet ist.

Methoden

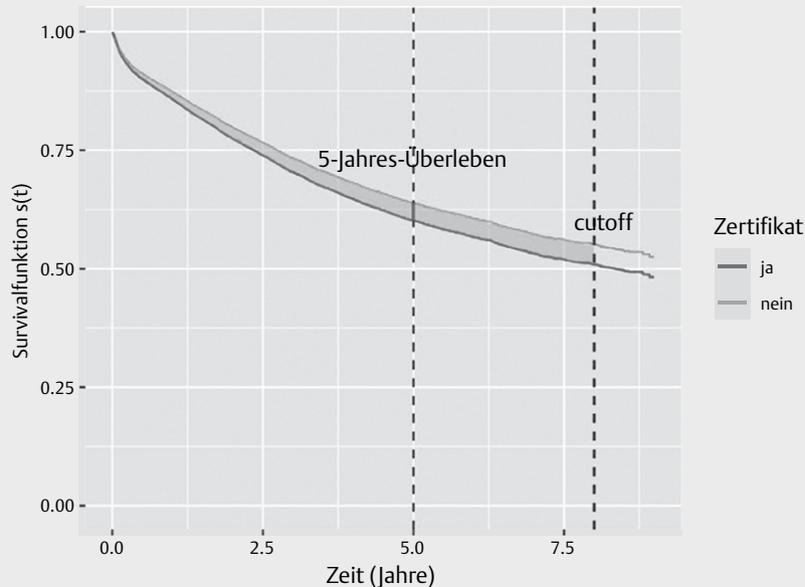
Wir verwenden die Cox-Regression mit shared frailty [25, 26] für jede Entität separat für einen bestimmten Satz von Kovariaten, die in [4] ausführlich beschrieben und in Tabelle S2 zusammengefasst sind. Die sich daraus ergebenden Hazard Ratios für jede Kovariate geben an, inwieweit sich die Prognose relativ zu einem Referenzwert der jeweiligen Variablen verändert. Eine Hazard Ratio > 1 weist auf eine schlechtere Prognose für die assoziierte Variable im Vergleich zum Referenzwert hin, und eine Hazard Ratio < 1 deutet auf einen günstigen Effekt hin. Bei der Cox-Regression wird davon ausgegangen, dass sich bei einer in der Regression ermittelten Ausgangsbasis der adjustierte Hazard einer bestimmten Kovariate proportional zum sog. Baseline Hazard verhält ("Proportional Hazards-Annahme"). Die Überlebenswahrscheinlichkeit (oder Todeswahrscheinlichkeit) wird dann als Vorhersage einer Überlebensfunktion berechnet, die auf einer exponentiellen Transformation der adjustierten Hazardfunktion beruht. Diese Vorhersage einer Überlebenskurve basiert auf dem gesamten Modellergebnis, d. h. den Hazards (bzw. Hazard Ratios) aller Kovariaten sowie dem Baseline-Hazard. Die Vorhersage muss für eine Modellpopulation erfolgen. Die hier verwendete Modellpopulation ist durch den Mittelwert über alle Kovariaten der tatsächlichen Population definiert, d. h. Mittelwert der Altersgruppe, Mittelwert des Geschlechts m/w,

Mittelwert der onkologischen Zweiterkrankung usw. Stratifizierende Variablen (d. h. die Zertifizierung) sind von der Mittelwertberechnung ausgeschlossen. Die Vorhersage auf der Grundlage der Modellergebnisse für die Modellpopulation ergibt eine angepasste Überlebenskurve. Diese Überlebensfunktion, die sich analog zu einer Kaplan-Meier-Kurve verhält, beginnt zum Zeitpunkt Null beim Wert 1 und nimmt im Laufe der Zeit nichtlinear ab. Da wir an der Überlebenswahrscheinlichkeit in zertifizierten/nicht zertifizierten Zentren interessiert sind, wird die Überlebensfunktion stratifiziert nach zertifizierten/nicht zertifizierten Krankenhäusern berechnet.

Es werden zwei Vorhersagen unter Verwendung aller Schätzer des Modells für die mittleren Modellpopulationen durchgeführt, und zwar für einen Fall "alle zertifizierten" und einen Fall "alle nicht zertifizierten Zentren". Die Kovariaten, mit Ausnahme der Zertifizierung, sind daher für beide Gruppen identisch. ► **Abb. 3** zeigt eine schematische Darstellung dieser beiden Vorhersagen. Aus den Vorhersagen berechnen wir nun zwei Maßzahlen, i) die Anzahl der verlorenen Lebensjahre und ii) die Number Needed To Treat (NNT) für ein Überleben mindestens fünf Jahre nach Diagnose. Da die Überlebensfunktion zeitabhängig ist, müssen alle Überlegungen, die zu absoluten Maßen führen, durch einen solchen Zeitbezug ergänzt werden.

Verlorene Lebensjahre (YLL)

Die durch die Erstbehandlung in einem zertifizierten Zentrum im Vergleich zu einem nicht zertifizierten Krankenhaus verlorenen Lebensjahre entsprechen der Fläche, die durch die beiden Überlebenskurven begrenzt wird. Es handelt sich also um die Differenz zwischen den Flächen unter den jeweiligen Überlebenskurven. Da die Zeit der Nachbeobachtung begrenzt ist, führen wir einen Cutoff für die Fläche ein, was einer Zensurierung für alle Werte entspricht, die den Cutoff überschreiten. Unsere gesamte Beobachtungszeit beträgt neun Jahre; wir setzen den Cutoff auf acht Jahre, um die Unsicherheit der Vorhersage gegen Ende der Beobachtungszeit zu berücksichtigen und somit eine untere Grenze der Fläche zu schätzen. Diese Fläche (area) wird nun mit der Bevölkerung



► **Abb. 3** Schematische Darstellung für die Berechnung der verlorenen Lebensjahre, die der Fläche zwischen zwei angepassten Überlebenskurven im Zeitraum bis zu 8 Jahren ("Cutoff") entsprechen. Ebenfalls dargestellt ist der Unterschied in der Überlebenszeit nach 5 Jahren, wie er für die Berechnung der vermeidbaren Todesfälle verwendet wird.

in der nicht zertifizierten Umgebung, pop_{ncert} , neu skaliert, was zu einer Schätzung der verlorenen Lebensjahre (YLL) aufgrund der Tatsache führt, dass die Krankenhäuser nicht zertifiziert waren:

$$YLL = area * pop_{ncert}$$

In dieser Variante für verlorene Lebensjahre wird das Alter bei Krankheitsbeginn nicht explizit berücksichtigt, wie es in der Epidemiologie für die Berechnung der durch die Sterblichkeit verlorenen Lebensjahre üblich ist. Vielmehr wird das Alter bei Beginn der Diagnose als Kovariate in die Vorhersage der Überlebenskurve und durch den Bevölkerungsmedian einbezogen.

NNT und vermeidbare Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose

Die Number Needed to Treat (NNT), bezogen auf den Zertifizierungseffekt, ergibt sich aus der inversen Differenz der beiden Überlebensfunktionen für einen bestimmten Zeitpunkt t_{surv} . Wir haben diese Überlebenszeit auf $t_{surv} = 5$ Jahre festgelegt, da die 5-Jahres-Überlebenszeit ein wichtiges Ergebnis und eine häufig verwendete epidemiologische Maßzahl in der Onkologie ist. Dieser Zeitraum ist auch für die Patient:innen relevant, da nach dieser Zeit die Inzidenz von Rezidiven in den meisten Fällen deutlich zurückgeht und die Nachsorge in der Regel ebenfalls beendet wird.

$$NNT = \frac{1}{s(t_{surv})_{cert} - s(t_{surv})_{ncert}}$$

, wobei $s(t)$ die simulierte Überlebenszeit zum Zeitpunkt t für Stratum X ist. Die Reskalierung mit der Bevölkerung in der nicht zertifizierten Umgebung führt zu einer Schätzung der Anzahl der

Todesfälle, die innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose hätten vermieden werden können:

$$N_{avoidable\ deaths} = pop_{ncert} / NNT$$

Ergebnisse

Wir haben aus der Cox Regression mit shared frailty adjustierte Überlebensfunktionen für jede Entität getrennt für einen vorgegebenen Satz an Kovariaten berechnet. Dieser Satz war für jede Entität identisch, mit Ausnahme der Komorbiditäten, die gemäß der Definition von klinischen Experten vorgenommen wurden und entitätsspezifisch ausfallen (siehe Tabelle S2). Im Rahmen der WiZen-Studie haben wir Cox-Regressionsmodelle nach schrittweiser Erhöhung der Anzahl der Kovariaten angepasst und festgestellt, dass der Zertifizierungseffekt nicht wesentlich von der Wahl des Modells abhängt [4]. Die Konkordanz (Harrel's' C) für diese Modelle nimmt mit der Modellkomplexität zu. Der Anstieg ist beträchtlich, wenn krankheitsbezogene Informationen zum Kernsatz (Zertifizierung, Alter, Geschlecht) hinzugefügt werden, und geringfügig, wenn krankenhausbetogene Kovariaten und das Jahr der Diagnose hinzugefügt werden. Er wird maximal und reicht je nach Entität von 0,67 bis 0,82 für jeweils das Modell, das den vollständigen Satz von Kovariaten enthält (siehe Tabelle S3). Wir berechnen daher die adjustierten Überlebensraten für jede Entität anhand des Modells mit der besten Übereinstimmung, d. h. des Modells, das alle Kovariaten einschließt, wobei die zugehörigen Hazard Ratios für die Entitäten zwischen 0,77 und 0,92 liegen (siehe Tabelle S4).

► **Tab. 1** Potenzialanalyse der verlorenen Lebensjahre/Jahr für die untersuchten Tumorentitäten.

Entität	Population n (nicht zertifiziert)	Anteil (%) (nicht zertifiziert)	Differenz der Fläche (area) zw. Survival funktionen	YLL bezogen auf n (nicht zertifiziert)	Verlorene Lebensjahre YLL/Jahr in Deutschland (Referenzjahr 2017)
Kolonkarzinom	68 826	62,7	0,21	14 495	5 114
Rektumkarzinom	29 370	57,1	0,24	7 042	2 484
Pankreaskarzinom	39 892	88,0	0,17	6 649	2 346
Mammakarzinom	52 451	36,5	0,29	15 465	5 456
Gebärmutterhalskrebs	16 031	77,1	0,32	5 078	1 791
Endometriumkarzinom	7 769	73,3	0,38	2 984	1 053
Ovarialkarzinom	24 222	80,5	0,13	3 116	1 099
Bronchialkarzinom	139 115	80,0	0,05	7 152	2 523
Prostatakarzinom	57 112	70,0	0,25	14 305	5 047
Neuroonkol. Tumoren	58 032	92,5	0,19	11 304	3 988
Kopf-Hals-Karzinom	44 576	84,5	0,15	6 642	2 343
Gesamt	537 396	–	–	–	33 243

Verlorene Lebensjahre (YLL)

Die Schätzung des Potenzials für verlorene Lebensjahre für Patient:innen mit inzidentem Krebs in zertifizierten Krankenhäusern basiert auf der Differenz der Fläche unter der angepassten Überlebensfunktion der Behandlung in zertifizierten Krankenhäusern und der Behandlung in nicht zertifizierten Krankenhäusern, die aus der Cox-Regression simuliert wurde (siehe ► **Abb. 3**). Aufgrund des begrenzten Beobachtungszeitraums (observation period) der WiZen-Studie von 9 Jahren wurde der Zeitraum bis zu 8 Jahren nach der Diagnose als Cutoff betrachtet. Die Schätzwerte sind daher als konservativ zu betrachten und umfassen nur die innerhalb dieses Zeitraums verlorenen Lebensjahre.

Unter Berücksichtigung des Anteils der AOK-Versicherten an der Gesamtbevölkerung, der bei $AOK_{coverage\ 2017} = 31,5\%$ lag (AOK-Versicherte im Juli 2017: 25.990.759, deutsche Bevölkerung 2017: 82.522.000, [27]), schätzen wir für "Verlorene Lebensjahre/Jahr in Deutschland" auf Basis der WiZen-Projektergebnisse für die Gesamtbevölkerung in Deutschland als:

$$\frac{YLL_{Germany}}{yr} = area * \frac{pop_{ncert}}{observation\ period\ 9yrs * AOK_{coverage\ 2017}}$$

Die folgende ► **Tab. 1** zeigt die verlorenen Lebensjahre für die 11 untersuchten Entitäten. Die Anzahl der betroffenen Personen für jede Entität bestimmt den Überlebensvorteil auf Bevölkerungsebene. Die Gesamtzahl der Patient:innen, die in einem nicht zertifizierten Krankenhaus behandelt wurden, reicht von 7.769 für das Endometriumkarzinom bis zu 139.115 Patient:innen für Lungenkrebs. Die Größe der Population trägt somit wesentlich zum Gesamt-YLL bei. Die Größe der Fläche zwischen den Überlebensfunktionen dient als Richtwert für das Ausmaß des Zertifizierungseffekts für jede Entität: Wenn sich die Fläche vergrößert, steigt auch der Vorteil beim Gesamtüberleben. Daher werden YLL maximal für Entitäten, die einen größeren Überlebensvorteil haben, aber auch, wenn viele Menschen betroffen sind, wie z. B. Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs im Gegensatz zu Lungenkrebs (kleiner Überlebensvorteil) oder das Endometriumkarzinom (weniger Betroffene).

Insgesamt ergibt sich ein Potenzial von rund 33.200 geretteten Lebensjahren pro Jahr in Deutschland.

NNT und vermeidbare Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose

In einem nächsten Schritt wird auf Basis der WiZen-Ergebnisse die Number Needed To Treat berechnet. Ausgehend von der Grundgesamtheit der in zertifizierten und nicht zertifizierten Zentren behandelten Patient:innen verwenden wir dann die NNT, die das Potenzial zur Vermeidung eines Todesfalls innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose angibt, um das Potenzial für die Gesamtzahl der vermiedenen Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose zu bewerten.

Die Berechnung der vermeidbaren Todesfälle (avoidable deaths) ergibt sich aus der Differenz der Überlebenskurven nach 5 Jahren (► **Abb. 3**), in Analogie zum Verfahren für die verlorenen Lebensjahre bezogen auf die Bundesbevölkerung 2017 als:

$$\frac{N_{avoidable\ deaths\ Germany}}{yr} = \frac{pop_{ncert}}{NNT * observation\ period\ 9yrs * AOK_{coverage\ 2017}}$$

Die Ergebnisse sind in ► **Tab. 2** für jede Entität einzeln dargestellt. Bei Krebsarten mit einer sehr geringen (nicht adjustierten) Überlebenschance nach fünf Jahren, wie Pankreaskarzinom und Lungenkrebs, ist der Unterschied in der Überlebensfunktion ebenfalls gering, was die niedrigere Wahrscheinlichkeit widerspiegelt, den Tod bei den tödlichsten Krebsarten mittels Behandlung verhindern zu können. Analog zu YLL skaliert die Zahl der vermeidbaren Todesfälle mit der Größe der Bevölkerung für jede Entität, und folglich bietet eine große Zahl von Menschen, die nicht in einem zertifizierten Rahmen behandelt wurden, ein größeres Potenzial für vermeidbare Todesfälle 5 Jahre nach der Diagnose, was wir für Dickdarm-, Brust- und Prostatakrebs feststellen. Insgesamt hätten 5 Jahre nach der Diagnose ca. 4.700 Todesfälle/Jahr vermieden werden können, wenn alle Patient:innen in einem zertifizierten Krebszentrum behandelt worden wären.

► **Tab. 2** Potenzialanalyse der vermeidbaren Todesfälle 5 Jahre nach der Diagnose pro Jahr für die untersuchten Tumorentitäten.

Entität	Population n (nicht zertifiziert)	Anteil (%) (nicht zertifiziert)	Nicht adjustierte 5-yr Überlebensrate (nicht zertifiziert)	Unterschied zertifiziert/nicht zertifiziert aus 5-Jahres-Überlebensrate *	Number Needed To Treat (NNT) *	Vermeidbare Todesfälle 5 Jahre nach Diagnose/Jahr (Deutschland) *
Kolonkarzinom	68 826	62,7	0,467	0,031	32	754
Rektumkarzinom	29 370	57,1	0,433	0,036	28	372
Pankreaskarzinom	39 892	88,0	0,065	0,014	70	202
Mammakarzinom	52 451	36,5	0,719	0,046	22	859
Gebärmutterhalskrebs	16 031	77,1	0,357	0,046	22	258
Endometriumkarzinom	7 769	73,3	0,533	0,057	18	156
Ovarialkarzinom	24 222	80,5	0,650	0,020	51	168
Bronchialkarzinom	139 115	80,0	0,169	0,006	179	274
Prostatakarzinom	57 112	70,0	0,712	0,039	26	789
Neuroonkol. Tumoren	58 032	92,5	0,480	0,027	37	555
Kopf-Hals-Karzinom	44 576	84,5	0,453	0,022	46	341
Gesamt	537 396	–	–	–	–	4729

* adjustiert.

Diskussion

Wir haben veranschaulicht, wie die verlorenen Lebensjahre (YLL) und die Number Needed To Treat (NNT) aus adjustierten Überlebensfunktionen abgeleitet werden können, die auf der Grundlage der Ergebnisse der WiZen-Studie berechnet wurden. Wir haben diese Maße aus der in der WiZen-Studie verwendeten Kohorte abgeleitet, die AOK-versicherte Patient:innen umfasst, bei denen in den Jahren 2009–2017 eine von elf Krebsarten diagnostiziert wurde. Ausgehend von den 537.396 Patient:innen oder 68,7 % der Studienpopulation in der Kohorte, die nicht in einem zertifizierten Krankenhaus behandelt wurden, haben wir für die gesamte deutsche Bevölkerung im Jahr 2017 insgesamt 33.243 verlorene Lebensjahre pro Jahr geschätzt. Das entsprechende Potenzial, Todesfälle bis zu fünf Jahre nach der Diagnose zu vermeiden, beläuft sich auf 4.729 pro Jahr in Deutschland. Sowohl YLL als auch NNT hängen von der entitätsspezifischen Überlebensrate ab, die auf Basis der Cox-Regressionen geschätzt wurde, sowie von der Größe der betrachteten Population. Der Unterschied in den Überlebenskurven (sowohl in der Fläche als auch für die 5-Jahres-Grenze) ist tendenziell kleiner für Krebsarten mit insgesamt geringen Überlebensaussichten, wie z. B. Pankreaskarzinom. Über diese Beobachtung hinaus haben wir derzeit keine weiteren Informationen über die Schwankung in den Unterschieden, die auf vielen Faktoren sowohl auf der Kohorten- als auch auf der Interventionsebene beruhen können. Da die Größe der betrachteten Population zwischen den Entitäten stark variiert, ergibt sich der größte Beitrag zu den insgesamt vermeidbaren Todesfällen aus Krebsarten, die entweder eine hohe Inzidenz aufweisen, wie z. B. Brust- und Darmkrebs, oder einen sehr geringen Anteil an zertifizierten Zentren, wie z. B. Hirntumoren. Bislang ist uns keine Literatur über YLL und die Bewertung vermeidbarer Todesfälle im Zusammenhang mit der Zertifizierung bekannt, abgesehen von den nationalen [7–10] und internationalen [11–15] Ergebnissen über die Vorteile einer Sicherung

der Struktur- und Prozessqualität in der Krebsversorgung, sei es durch Zertifizierung oder Akkreditierung.

Unsere Schätzungen weisen eine Reihe von Limitationen auf: Wie bei allen statistischen Berechnungen muss darauf hingewiesen werden, dass die hier vorgestellten Schätzungen auf verschiedenen Annahmen beruhen und zu einem gewissen Grad von der Methode abhängen [28]. Die Skalierung von der ursprünglichen Grundgesamtheit der AOK-Versicherten, die etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung ausmacht, auf die Gesamtbevölkerung dient als grobe Schätzung, um die Gesamt-YLL und die Zahl der vermeidbaren Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose zu ermitteln. Die Gültigkeit dieser Extrapolation basiert auf der Annahme, dass die Kohorte, auf der die Überlebensraten vorhergesagt wurden, die Epidemiologie der Krankheit in Deutschland angemessen repräsentiert, was wir angesichts der großen Kohorte für eine gültige Annahme halten. Eine weitere Einschränkung – und eine der bedauerlichsten Unzulänglichkeiten von Krankenversicherungsdaten – ist, dass diese nur sehr wenige Informationen über wichtige krebsbezogene Maßzahlen wie Erkrankungsstadien und Grading enthalten. Die Qualität der Daten und entsprechend die Qualität der Modellvorhersage könnte z. B. durch die Verknüpfung von GKV-Daten mit Daten aus Krebsregistern verbessert werden, wie in [29] bewertet.

Die Stärke der Berechnung von verlorenen Lebensjahren und vermeidbaren Todesfällen liegt darin, dass unsere Schätzungen ohne Angabe der Hazard Ratio auskommen und damit das Potenzial für Fehlinterpretationen minimiert wird. Sie sind gut geeignet, politische Entscheidungsträger über das Ausmaß des in der WiZen-Studie festgestellten Überlebensvorteils zu informieren. Da unsere Schätzungen absolute Ergebnisse liefern, wie z. B. die Anzahl der Todesfälle innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose, können sie in gesundheitsökonomischen Analysen verwendet werden, die sich z. B. mit Zertifizierung und Kosteneffektivität befassen [30].

SCHLUSSFOLGERUNG

Für jede einzelne Entität hätten durch die Steuerung in zertifizierte Zentren Todesfälle innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose vermieden werden können. Die Number Needed To Treat hängt auch von der allgemeinen Prognose der jeweiligen Entität ab. So ist die Number Needed To Treat bei Krebsarten mit einer allgemein schlechten Prognose wie Lungenkrebs oder Pankreaskarzinom höher. Durch die Veranschaulichung des potenziellen Überlebensvorteils aufgrund der Zertifizierung in den letzten zehn Jahren bietet unsere Analyse einen Ausgangspunkt für eine breitere Diskussion über entsprechende politische Maßnahmen, sei es durch eine Förderung der Zertifizierung oder die koordinierte Steuerung zur Lenkung von Patient:innen in zertifizierte Krankenhäuser.

Ethische Grundlage

Die WiZen-Studie wurde von der Ethikkommission der TU Dresden genehmigt (Genehmigungsnummer: EK95022019, IRB 00001473, OHRP IORG0001076). Die Datenverarbeitung und -analyse erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Allgemeinen Datenschutzverordnung der Europäischen Union.

Fördermittel

Innovationsfonds – 01V5F17020

Interessenkonflikt

VB, JS, and OS work at a university hospital with certified cancer centers. In addition, they received funding from the Innovation Committee of the Federal Joint Committee during the conduct of the study. Unrelated to this study, JS reports institutional grants for investigator-initiated research from the German GBA, the BMG, BMBF, EU, Federal State of Saxony, Novartis, Sanofi, ALK, and Pfizer. He also participated in advisory board meetings as a paid consultant for Sanofi, Lilly, and ALK. Unrelated to this study, OS worked as a paid consultant for Novartis. He is also a member of the certification commission "Skin Cancer Centers" of the German Cancer Society and a member of the expert panel in the project "Development of Criteria for the Evaluation of Certificates and Quality Seals in Accordance with Section 137a (3) Sentence 2 Number 7 SGB V" for the Institute for Quality Assurance and Transparency in Health Care (IQTIG). The other authors declare that they have no conflict of interest.

Literatur

- [1] Nationaler Krebsplan (Stand 2017) https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf
- [2] Kowalski C, Graeven U, Kalle C et al. Shifting cancer care towards multidisciplinary: The cancer center certification program of the German Cancer Society. *BMC Cancer* 2017; 17: 1–9
- [3] Griesshammer E, Wesselmann S. European Cancer Centre Certification Programme. *Gynäkologe* 2019; 52: 380–385. DOI: 10.1007/s00129-019-4398-6
- [4] Schoffer O, Rößler M, Bierbaum V et al. Ergebnisbericht zum Projekt Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren (WiZen). Berlin: Federal Joint Committee – Innovation Committee 2022; https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschlussdokumente/268/2022-10-17_WiZen_Ergebnisbericht.pdf, in German
- [5] Schoffer O, Gerken M, Bierbaum V et al. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/GGW/2022/wido_ggw_0422_schoffer_et_al.pdf, in German.
- [6] Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V et al. Individuals with Cancer Benefit from Treatment in Certified Hospitals: Results from the Comparative Cohort Study WiZen. *Deutsches Ärzteblatt* (under Revision)
- [7] Trautmann F, Reißfelder C, Pecqueux M et al. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *European Journal of Surgical Oncology* 2018; 44: 1324–1330
- [8] Völkel V, Draeger T, Gerken M et al. Langzeitüberleben von Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen: Ein Vergleich von Darmkrebszentren und nicht zertifizierten Krankenhäusern – [Long-Term Survival of Patients with Colon and Rectum Carcinomas: Is There a Difference Between Cancer Centers and Non-Certified Hospitals?]. *Gesundheitswesen*. 2018; 81: 801
- [9] Roessler M, Schmitt J, Bobeth C et al. Kleihues-van Tol K, Reissfelder C, Rau BM, Distler M, Piso P, Günster C, Klinkhammer-Schalke M, Schoffer O, Bierbaum V. Is treatment in certified cancer centers related to better survival in patients with pancreatic cancer? Evidence from a large German cohort study. *BMC Cancer* 2022; 22: 621
- [10] Butea-Bocu MC, Müller G, Pucheril D et al. Is there a clinical benefit from prostate cancer center certification? An evaluation of functional and oncologic outcomes from 22,649 radical prostatectomy patients. *World Journal of Urology* 2021; 39: 5–10
- [11] Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA et al. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? *Cancer*. 2005; 103: 435–441
- [12] Mehta R, Ejaz A, Hyer JM et al. The impact of Dedicated Cancer Centers on outcomes among medicare beneficiaries undergoing liver and pancreatic cancer surgery. *Annals of Surgical Oncology* 2019; 26: 4083–4090
- [13] Jacob A, Albert W, Jackisch T et al. Association of certification, improved quality and better oncological outcomes for rectal cancer in a specialized colorectal unit. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36: 517–533
- [14] Reeves ME. Do Better Operative Reports Equal Better Surgery? A Comparative Evaluation of Compliance With Operative Standards for Cancer Surgery. *Am Surg* 2020; 86: 1281–1288
- [15] Paulson EC, Mitra N, Sonnad S et al. National Cancer Institute Designation Predicts Improved Outcomes in Colorectal Cancer Surgery. *Annals of Surgery* 2008; 248: DOI: 10.1097/SLA.0b013e318187a757
- [16] Hoffrage U, Koller M. Chancen und Risiken der Risikokommunikation in der Medizin. *GMS Ger Med Sci* 2015; 13: Doc07. DOI: 10.3205/000211
- [17] Sashegyi A, Ferry D. On the Interpretation of the Hazard Ratio and Communication of Survival Benefit. *Oncologist*. 2017; 22: 484. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0198.
- [18] Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ*. 1999; 319: 1492. DOI: 10.1136/bmj.319.7223.1492.

- [19] Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 2013; 13: 152. DOI: 10.1186/1471-2288-13-152
- [20] Syriopoulou E, Wästerlid T, Lambert PC et al. Standardised survival probabilities: a useful and informative tool for reporting regression models for survival data. *Br J Cancer* 2022; 127: 1808–1815. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01949-6>
- [21] Uno H, Claggett B, Tian L et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2380. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2208.
- [22] https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/4-37_Verlorene_Lebensjahre_YLL.html
- [23] Wengler A, Rommel A, Plaß D et al. Years of life lost to death—a comprehensive analysis of mortality in Germany conducted as part of the BURDEN 2020 project *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 137. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0148
- [24] https://progressreport.cancer.gov/end/life_lost
- [25] Wienke A. *Frailty models in survival analysis*. Amsterdam, The Netherlands: CRC Press; 2010
- [26] Balan TA, Putter H. A tutorial on frailty models. *Stat. Methods Med Res* 2020; 29: 3424–3454
- [27] <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>
- [28] Chudasama YV, Khunti K, Gillies CL, et al. Estimates of years of life lost depended on the method used: tutorial and comparative investigation, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2022, Volume 150, Pages 42-50, ISSN 0895-4356, 10.1016/j.jclinepi.2022.06.012
- [29] Bobeth C, van Tol KK, Rößler M et al. Methodology and Attribution Success of a Data Linkage of Clinical Registry Data with Health Insurance Data. *Gesundheitswesen* 2023; 85: S154–S161. DOI: 10.1055/a-1984-0085
- [30] 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