

Studienprotokoll

„Ergebnisqualität bei **D**armkrebs: **I**dentifikation von **U**nterschieden und **M**aßnahmen zur flächendeckenden Qualitätsentwicklung“

Kurztitel: EDIUM

Gefördert durch den Innovationsfonds beim G-BA



Inhaltsverzeichnis

1.	Abstract und Registrierungsnummer	4
1.1.	Kurzfassung	4
1.2.	Registrierungsnummer	5
2.	Verantwortlichkeiten.....	5
2.1.	Studienleitung	5
2.2.	Beteiligte Institutionen mit verantwortlichem Leiter/Mitarbeiter	5
2.2.1.	Zuständig für die Koordination der Datenerhebung	5
2.2.2.	Zuständig für die Datenauswertung	5
2.2.3.	Unterstützend bei der Zentrumsrekrutierung.....	6
2.2.4.	Vertreter Patientenselbsthilfe.....	6
2.2.5.	Studienzentren	6
2.3.	Projektförderer und -träger.....	6
2.4.	Wissenschaftlicher Beirat.....	6
3.	Rationale.....	7
3.1.	Hintergrund und Stand der Forschung.....	7
3.2.	Aktuelle Situation im DKG-Zertifizierungssystem: Erhebung klinischer Kennzahlen	8
3.3.	Erfassung der patientenseitig berichteten Ergebnisqualität.....	9
3.4.	Begründung für die Studie	10
3.5.	Nutzen-Risiko-Abwägung	11
3.6.	Aufwandsentschädigung	11
4.	Ziele der Studie.....	11
5.	Patienten und Methoden	13
5.1.	Studiendesign	13
5.2.	Zentren	14
	15
5.3.	Patienten	15
5.4.	Fallzahl.....	16
5.5.	Aufklärung der Patienten über die Studie und Einwilligung	16
5.6.	Messzeitpunkte	16
5.7.	Endpunkte	16
5.7.1.	Deskriptive Analyse	18
5.7.2.	Casemix-adjustierter Vergleich	18

5.7.3. Zusammenhangsanalysen	18
5.7.4. Umgang mit fehlenden Werten.....	19
5.7.5. Multiples Testen	19
5.8. Formative Evaluation.....	19
5.9. Individueller Studienablauf	20
5.10. Zentrumsbezogener Studienablauf.....	21
5.11. Dauer der Studie, Abbruchkriterien	23
6. Unerwünschte Ereignisse	23
7. Datenmanagement.....	24
7.1. Datenerhebung.....	24
7.2. Qualitätssicherung.....	26
7.3. Datenspeicherung und Datenschutz	27
8. Ethische und rechtliche Aspekte	28
9. Literaturverzeichnis.....	29
Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung	31
Anhang 2: Fragebogen EDIUM	33
Anhang 3: Datenfelder OncoBox.....	35
Anhang 4: Scoring Manual EORTC QLQ-C29 und C30	37

1. Abstract und Registrierungsnummer

1.1. Kurzfassung

Hintergrund und Ziele: Die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs unterscheidet sich je nach Krankenhaus erheblich. Bislang gibt es jedoch kaum Untersuchungen dazu, ob das auch den Behandlungserfolg beeinflusst. Das Projekt EDIUM untersucht, ob sich die Ergebnisqualität in darmkrebsbehandelnden Krankenhäusern in Deutschland unterscheidet (Primärziel). Sollte dies der Fall sein, wird im zweiten Schritt untersucht, inwiefern sich die Unterschiede durch bestimmte Merkmale der Krankenhäuser erklären lassen (Sekundärziel). Aus diesen Ergebnissen sollen dann Ursachen und Maßnahmen abgeleitet werden, um unterdurchschnittliche Behandlungserfolge zu verbessern (Projektziel 3). Darüber hinaus können hemmende sowie förderliche Faktoren der standardisierten Erfassung des Behandlungserfolges identifiziert werden (Projektziel 4).

Methode: Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie mit konsekutiver (Voll-)Erhebung der patientenseitig berichteten (Patient-Reported Outcome – PROs) und klinischen Ergebnisqualität. Die Erfassung der PROs erfolgt prä- und posttherapeutisch nach 12 Monaten mit Option zur späteren Nachbefragung, zu jedem Zeitpunkt wahlweise papier- oder webbasiert. Die Daten werden verknüpft mit den zentrumsseitig dokumentierten klinischen und Behandlungsmerkmalen sowie mit Struktur- und Prozessmerkmalen der Kliniken. Eingeschlossen werden sollen bis zu 7.000 Patientinnen und Patienten aus 100 zertifizierten Darmkrebszentren. Gemeinsam mit Angaben zur Überlebensrate und zum Auftreten therapieassoziierten Komplikationen werden die PROs genutzt, um Unterschiede in der Ergebnisqualität zu identifizieren. Prätherapeutische Unterschiede in Erkrankungsschwere und sozioökonomischem Status werden dabei berücksichtigt. Die Krankenhäuser erhalten pro Patient eine Auswertung, um die patientenseitig berichteten Symptome und Funktionseinschränkungen bei der Therapieplanung berücksichtigen zu können. Die Zentren erhalten zudem standardisierte Auswertungen, um sich mit anderen Zentren zu vergleichen.

Erwartete Ergebnisse: Es sollen Aussagen zur Versorgungsqualität in zertifizierten Darmkrebszentren unter Berücksichtigung der Patientenperspektive getroffen und ggf. bestehende krankenhausbegleitende Unterschiede erkannt werden. Aus den Ergebnissen sollen Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung in zertifizierten Zentren abgeleitet werden. Es wird erwartet, dass die Unterschiede in der Ergebnisqualität über die Zeit abnehmen, weil in schwächeren Zentren eingeleitete Maßnahmen greifen. Zudem werden Möglichkeiten der Ableitung individueller Maßnahmen bei schlechter Lebensqualität aufgezeigt. Im Erfolgsfall wird die Versorgungssituation für Darmkrebspatientinnen und -patienten verbessert und die Ausweitung in die Routineversorgung angestrebt.

1.2. Registrierungsnummer

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS): wird ergänzt

StudyBox: wird ergänzt

Versorgungsforschung Deutschland: wird ergänzt

2. Verantwortlichkeiten

2.1. Studienleitung

Die Hauptverantwortung für die Projektdurchführung tragen Dr. med. Simone Wesselmann und Dr. rer. medic. Christoph Kowalski (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, +49 (0)30 322 93 29-47). Für die Koordination der Datenerhebung ist die DKG gemeinsam mit der OnkoZert GmbH verantwortlich (2.2.1.). Für die Datenauswertung ist das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) der Universität zu Köln gemeinsam mit der DKG verantwortlich (2.2.2.). Für den Patienteneinschluss, die Datenerhebung mittels einheitlicher Infrastruktur, den Umgang mit den personenbezogenen Daten und die pseudonymisierte Weiterleitung der Daten ist jedes teilnehmende Zentrum verantwortlich. Unterstützend bei der Rekrutierung der Studienzentren tätig sind die Arbeitsgemeinschaft deutscher Darmkrebszentren e.V. und die Zertifizierungskommission Darmkrebszentren (2.2.3.). Die Patientinnen und Patienten werden im wissenschaftlichen Beirat vertreten durch Prof. Dr. Patrick Schloss, Deutsche ILCO (2.2.4.).

2.2. Beteiligte Institutionen mit verantwortlichem Leiter/Mitarbeiter

2.2.1. Zuständig für die Koordination der Datenerhebung

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, +49 (0)30 322 93 29-47: Dr. Christoph Kowalski.

OnkoZert GmbH, Gartenstraße 24, D-89231 Neu-Ulm, +49 (0)1 51 / 40 21 20 25: Sebastian Dieng, Leitung XML-OncoBox, Head of Data Management.

2.2.2. Zuständig für die Datenauswertung

Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB), AG Medizinische Statistik, Universitätsklinikum Köln (AöR), Kerpener Str. 62 (Geb. 22, Raum 13), 50937 Köln, +49 221 478-6504: Dr. Rebecca Hein.

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, +49 (0)30 322 93 29-47: Dr. Christoph Kowalski.

2.2.3. Unterstützend bei der Zentrumsrekrutierung

Arbeitsgemeinschaft deutscher Darmkrebszentren e.V. (addz), vertreten durch Prof. Dr. med. Stefan Benz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Klinikum Böblingen

Zertifizierungskommission Darmkrebszentren der DKG, Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, vertreten durch Prof. Dr. Stefan Post, Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, und Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Klinik für Innere Medizin I, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm.

2.2.4. Vertreter Patientenselbsthilfe

Selbsthilfegruppe für Stoma und Darmkrebs, Deutsche ILCO Rhein-Neckar, vertreten durch Prof. Dr. Patrick Schloss

2.2.5. Studienzentren

Darmkrebsbehandelnde Krankenhäuser (Darmkrebszentren), s. 5.2.; zu Rekrutierungsbeginn im Januar 2019 werden alle Studienzentren auf www.edium-study.de geführt.

2.3. Projektförderer und -träger

Projektförderer: Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), Berlin

Projekträger: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V. (DLR), Bereich Gesundheit, Bonn

2.4. Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Stefan Post, Universitätsklinikum Mannheim

Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Stefan Rolf Benz, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

Prof. Dr. Patrick Schloss, Deutsche ILCO Rhein-Neckar

3. Rationale

3.1. Hintergrund und Stand der Forschung

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebsarten in Deutschland. Im Jahr 2013 wurde bei 62.510 Patientinnen und Patienten in Deutschland neu Darmkrebs diagnostiziert, darunter 28.410 Frauen und 34.100 Männer. Dabei zeigte sich in den vergangenen Jahren ein Rückgang der Inzidenz bei leichtem Zuwachs bei der Diagnose von fortgeschrittenen Vorstufen (In-Situ-Karzinome des Darms), was zumeist auf die Einführung der Darmspiegelung zur Früherkennung im Jahr 2002 zurückgeführt wird. 25.693 Menschen starben 2013 in Deutschland an Darmkrebs, wobei die Sterblichkeit seit zehn Jahren leicht rückläufig ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei Frauen bei 63% und bei Männern bei 62% [1].

Neben dem Überleben ist die Gewährleistung möglichst guter körperlicher, seelischer, sozialer, emotionaler und kognitiver Funktionsfähigkeit bei zugleich möglichst geringer krankheits- oder behandlungsabhängiger Symptomatik Kernaufgabe der Versorgung. Diese Aspekte der Ergebnisqualität werden häufig unter dem Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zusammengefasst und – sofern mittels Selbstauskunft bei den Patientinnen und Patienten erhoben – als „Patient-Reported Outcomes (PROs)“ bezeichnet. Um der Komplexität der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs gerecht zu werden, ist daher die Erhebung von PROs neben der klinischen Ergebnisqualität und das im Bedarfsfall erforderliche therapeutische Einschreiten entscheidend. Um die Zusammenhänge zwischen Versorgungsqualität und Einrichtungsstrukturen besser zu verstehen, kommt der Untersuchung von Unterschieden versorgender Einrichtungen besondere Bedeutung zu. Bislang ist die Datenlage zu solchen Unterschieden dünn, existierende Untersuchungen [2, 3] legen aber deutliche Unterschiede zwischen den behandelnden Einrichtungen und Operateuren nahe. Dies gilt mit Abstrichen auch für die zertifizierten Darmkrebszentren in Deutschland, wobei diese bereits eine Positivselektion [4, 5] mit nachgewiesener Umsetzung von Strukturanforderungen und Leitlinienempfehlungen sind [6]. Bislang sind für diese aufgrund der Datenlage allerdings risikoadjustierte und damit faire Einrichtungsvergleiche nicht möglich, was allerdings auf die gesamte Versorgungslandschaft in Deutschland zutrifft. Eine wesentliche Hürde bei der Beschreibung von Qualitätsunterschieden ist die Berücksichtigung der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlern/Zentren. Beim Bericht nicht-adjustierter (roher) Vergleichswerte bleibt Versorgern mit schlechteren Ergebnissen also die (teils berechnete) Möglichkeit, sich auf ihre im Vergleich „komplizierteren“ Patientinnen und Patienten zu berufen. Patientenmerkmale, die mit der Ergebnisqualität assoziiert sind, sind zahlreich und betreffen nicht bloß klinische Merkmale wie das Stadium oder Komorbiditäten, sondern beispielsweise auch den sozioökonomischen Status („Schichtgradient“) [7]. Untersuchungen aus dem Ausland zeigen vielfach deutliche Unterschiede hinsichtlich Überleben und Komplikationen

(zumeist Anastomoseninsuffizienzen) zwischen Behandlern unter Kontrolle der Patientenmerkmale. Obwohl zurzeit die Anzahl an Studien, die die Ergebnisqualität (sowohl klinisch – etwa Überleben und Therapie-assoziierte Komplikationen – als auch patientenberichtet („PROs“)) untersuchen, stetig wächst, ist dies in der flächendeckenden medizinischen Versorgung (also der „Versorgungsroutine“) noch nicht etabliert. Zuletzt wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die den Nutzen von PROs zum einen auf patientenindividueller Ebene, also zum Zweck einer *Behandlung* reduzierter Lebensqualität [8, 9] zeigten, und zum anderen als Instrument der *Qualitätsentwicklung* in einzelnen Kliniken hervorheben [10-12]. Hinzu kommt, dass Patientinnen und Patienten ihr Symptome und Funktionseinschränkungen zumeist negativer einschätzen als ihre Behandler [13-15], was ein weiteres wichtiges Argument für eine regelmäßige PRO-Erfassung ist. Jüngst konnten randomisierte Studien sogar zeigen, dass regelmäßige PRO-Befragungen im Sinne eines „Monitorings“ das Überleben der Patientinnen und Patienten verbessern können [16]. Dass Patientinnen und Patienten ebenso wie die Versorger von diesen Möglichkeiten noch nicht in der Routine profitieren können, ist zum einen auf die Schwierigkeit der Etablierung einer einheitlichen und den Vergleich von Einrichtungen ermöglichenden Infrastruktur zur Erfassung der PROs und zum anderen auf die insbesondere datenschutzrechtlichen Herausforderungen bei der Zusammenführung klinischer und patientenberichteter Daten zum einrichtungsübergreifenden Vergleich zurückzuführen. Eine zurzeit laufende Studie zur Erfassung von PROs beim lokalen Prostatakrebs (PCO-Studie¹) unterstreicht das Interesse sowohl der Patienten als auch der Einrichtungen an solchen Befragungen ebenso wie deren Machbarkeit. Zusammenfassend ist also die Erfassung der Ergebnisqualität von Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs insbesondere in Hinblick auf eine patientenzentrierte Medizin von besonderer Bedeutung, wobei die notwendigen Strukturen zur standardisierten und in der Routine implementierten PRO-Erhebung erst noch etabliert werden müssen. Dies soll im hier beschriebenen Vorhaben geschehen. Die bestehende Struktur zur Zertifizierung von Darmkrebszentren ermöglicht eine vergleichsweise datensparsame und in der Routine bereits implementierte Dokumentation der klinischen und Behandlungsdaten, die im Vorhaben um eine Befragungsinfrastruktur ergänzt wird, die in ähnlicher Weise bereits in zertifizierten Prostatakrebszentren Anwendung findet.

3.2. Aktuelle Situation im DKG-Zertifizierungssystem: Erhebung klinischer Kennzahlen

In Deutschland ist seit Einführung des Zertifizierungssystems der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) für Darmkrebszentren im Jahr 2006 die Zahl der Patienten, die sich in diesen Zentren behandeln lassen, kontinuierlich gestiegen. Im Jahr 2016 wurden so 26.285 erstmalig erkrankte Patientinnen und Patienten aus 283 Darmkrebszentrumsstandorten dokumentarisch erfasst. Im Median behandelten

¹ <https://www.pco-study.com>; DRKS00010774; Ethik-Kommission ÄK Berlin Eth-12/16

diese Standorte 87 Primärfälle [6]. Um von der Deutschen Krebsgesellschaft als Zentrum (re-)zertifiziert zu werden, müssen die Zentren die im Erhebungsbogen formulierten fachlichen Anforderungen erfüllen [17]. Die dabei dokumentierten Kennzahlen werden auf Vollständigkeit und Plausibilität getestet und für Benchmarkprozesse aufbereitet [18]. Im Rahmen der Tumordokumentation für die Krebsregister werden zudem prä- und posttherapeutisch klinische und Behandlungsparameter erhoben. Diese werden in unterschiedlichen Tumordokumentationssystemen dokumentiert und können mit der vom Zertifizierungsinstitut OncoZert entwickelten „OncoBox“² harmonisiert werden. Anders als die Dokumentation klinischer Strukturen, Prozesse und operationsunmittelbarer Ergebnisse (Revisionseingriffe, Wundinfektionen) findet eine systematische längsschnittliche Erfassung patientenberichteter Endpunkte (PROs) jedoch bislang nur in einzelnen Darmkrebszentren statt, zumeist mit einer uneinheitlichen Infrastruktur.

3.3. Erfassung der patientenseitig berichteten Ergebnisqualität

Idealerweise erfolgt die Erhebung der PROs prätherapeutisch zur Bestimmung des Ausgangswerts und regelmäßig prospektiv zur Abbildung der Entwicklung im Zeitverlauf sowie gemeinsam mit klinischen und Behandlungsmerkmalen und weiteren Patientenmerkmalen, beispielsweise zur Soziodemografie. Letzteres dient einerseits zur Casemix-Adjustierung zum faireren Vergleich der Versorger [19, 20], andererseits der Identifikation von in besonderer Weise betroffenen Patientengruppen [21]. Jüngst wurde aus der ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement)-Initiative heraus ein Set zur Abbildung patientenrelevanter Outcomes für Patientinnen und Patienten mit Darmkrebs entwickelt [22], das die Erhebung von PROs mit den von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelnden Instrumenten QLQ-C30 und QLQ-CR29 [23-25] vorschlägt. Das hier beschriebene Projekt orientiert sich an den genannten Fragebögen und verknüpft diese mit klinischen Daten von in DKG-zertifizierten Zentren behandelten Patientinnen und Patienten sowie mit Struktur- und Prozessmerkmalen der behandelnden Zentren, um Casemix-adjustierte und damit fairere Vergleiche zu ermöglichen.

Die Verknüpfung verschiedener prospektiver Datenquellen zum Vergleich von Leistungserbringern erfordert erhebliche Anstrengungen hinsichtlich Koordination und Datenschutz. Vereinzelte Initiativen haben teilweise funktionierende Lösungen gefunden, beispielsweise die Zusammenführung der amerikanischen SEER- mit den CAHPS-Daten [26]. Die Verknüpfung verschiedener personenbezogener Datenquellen stellt also die Versorgungsforschung in Deutschland ebenso wie in zahlreichen anderen Staaten regelmäßig vor koordinative und datenschutzrechtliche Herausforderungen. Dies gilt

² <http://www.xml-oncobox.de/de/Zentren/DarmZentren>

beispielsweise für die Zusammenführung von Register-, Abrechnungs- und Patientenbefragungsdaten [27]. Da es in Deutschland an einer für die Zusammenführung erforderlichen rechtlichen Grundlage fehlt, ist stets das informierte Einverständnis der Patientinnen und Patienten einzuholen. Je nach Zweck der Zusammenführung und Art der Auswertung sind zudem schützenswerte Interessen Dritter, beispielsweise der beteiligten Zentren, zu berücksichtigen. Erfolgt die Datenzusammenführung von Befragungs- und klinischen bzw. Behandlungsdaten innerhalb eines Forschungsprojekts prospektiv, so ist die Einholung des Einverständnisses bei entsprechendem Studienprotokoll prinzipiell gut möglich [28-30]. Häufig ist jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. -meldung, beispielsweise der Registerdaten, noch nicht absehbar, wie und mit welchen anderen Datenquellen gemeinsam sie ausgewertet werden, was erstens eine vergleichsweise aufwändigere retrospektive Einholung des Einverständnisses erforderlich machen würde. Zweitens erschwert die Pseudonymisierung der Registerdaten die Verknüpfung mit anderen Datenquellen prinzipiell. In dieser Studie wird ein Verfahren verwendet, bei dem personenbezogene Daten bei einheitlicher Erhebungsinfrastruktur lokal in den teilnehmenden Zentren gespeichert werden und die Zusammenführung und gemeinsame Auswertung der Daten pseudonymisiert erfolgt.

3.4. Begründung für die Studie

Bislang herrscht ein Mangel an einheitlich erhobenen patientenberichteten und -relevanten Kennzahlen zur Unterstützung der Behandlungsplanung und zum Vergleich der Ergebnisqualität verschiedener Versorger bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms [31]. Bisherige Studien zur Lebensqualität (in Deutschland) zielen vor allem auf die Verbesserung von Instrumenten zu deren Messung – und nicht wie in dem hier beschriebenen Projekt beabsichtigt auf die Implementierung in den Versorgungsalltag in der Fläche. Dabei scheiterten vorangegangene Vorstöße einer bundesweiten Ergebnisqualitätsroutine, die die Erfassung von PROs einschließt, aufzubauen, unter anderem am fehlenden Feldzugang. Durch die Angliederung der Studie an das DKG-Zertifizierungssystem wird dies erheblich erleichtert. Ferner werden dabei auch unterschiedliche Versorgungsstrukturen der Zentren berücksichtigt (also z. B. Trägerschaft, Lehrstatus, Zusammensetzung der Netzwerkpartner).

Das hier beschriebene Projekt ermöglicht folglich den Vergleich von unterschiedlichen Versorgern und prüft zugleich, inwiefern die standardisierte Erfassung klinischer und patientenberichteter Ergebnisse in die Routine überführt werden kann. Den teilnehmenden Zentren wird damit ein Instrument in Form eines Qualitätsberichts/-monitorings an die Hand gegeben, um die Ergebnis- und Lebensqualität ihrer Patientinnen und Patienten im Zeitverlauf zu verfolgen und mit derjenigen der Patientinnen und Patienten aus anderen deutschen Darmkrebszentren zu vergleichen. Zudem wird ihnen die Möglichkeit eröffnet, individuelle Maßnahmen bei schlechter Lebensqualität abzuleiten [32]. Dabei sind die

Evaluation des Nutzens dieser Routine und die Identifikation von Erfordernissen für deren Implementierung wesentliche Ziele des Vorhabens (Projektziele 3 und 4).

3.5. Nutzen-Risiko-Abwägung

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie, in der bereits in der Routine erhobene klinische mit zusätzlich zu erhebenden patientenberichteten Beobachtungsdaten verknüpft und in der Folge ausgewertet werden. Ein studienspezifisches Risiko ist nicht zu erwarten. Der Nutzen für Zentren und zukünftige Patientinnen und Patienten (Gruppennutzen) besteht im zeitnahen Vergleich der Ergebnisqualität und der Ableitung von Maßnahmen zur Verbesserung. Der unmittelbar probandenseitige Nutzen (Eigennutzen) besteht in einem individuellen kennzahlenbasierten Monitoring – sofern die Zentren von dieser Möglichkeit Gebrauch machen (s. Kap. 5.10.) – und möglichen auf dieser Grundlage veranlassten Interventionen bei schlechter Lebensqualität. Ein studienspezifischer Versicherungsschutz ist nicht vorgesehen.

3.6. Aufwandsentschädigung

Die teilnehmenden Patientinnen und Patienten erhalten keine Aufwandsentschädigung. Die Zentren erhalten auf Wunsch ein Tablet zur Durchführung der Online-Befragung (iPad o. ä.) und Pauschalen für Porto und Versand pro PatientIn.

4. Ziele der Studie

Die Darmkrebspatientinnen und -patienten versorgenden Einrichtungen in Deutschland unterscheiden sich zum Teil deutlich. Bislang gibt es kaum Ergebnisse zu Unterschieden in der Ergebnisqualität (klinisch und hinsichtlich Patient-Reported Outcomes - PROs) dieser Krankenhäuser bei der Behandlung von Darmkrebspatientinnen und -patienten. Das Vorhaben untersucht daher erstens, ob sich die Ergebnisqualität (patientenberichtet und kurzfristig klinisch) zwischen darmkrebsbehandelnden Krankenhäusern in Deutschland unterscheidet (Projektziel 1) und zweitens, ob sich mögliche Unterschiede der Ergebnisqualität mit Merkmalen der Krankenhäuser erklären lassen, mittels derer Ursachen und Maßnahmen zur Verbesserung unterdurchschnittlicher Ergebnisse abgeleitet werden können (Projektziel 2). Genutzt wird dabei eine innovative Infrastruktur, die den Kliniken die lokale Erhebung patientenberichteter und klinischer Ergebnisse erlaubt. Es wird daher drittens geprüft, ob dieses Verfahren zur Ableitung von patientenindividuellen Maßnahmen geeignet ist (Projektziel 3). Viertens will das Vorhaben hemmende und fördernde Faktoren der standardisierten Erfassung der Ergebnisqualität untersuchen (Projektziel 4).

Die Forschungsfragen und Hypothesen lauten folglich:

1. Unterscheidet sich die Ergebnisqualität (patientenberichtet und kurzfristig klinisch) zwischen darmkrebsbehandelnden Krankenhäusern in Deutschland? Hypothese: Es gibt relevante Unterschiede bei kurzfristigen klinischen Indikatoren und bei Patient-Reported Outcomes.
2. Lassen sich mögliche Unterschiede der Ergebnisqualität mit Merkmalen der Krankenhäuser erklären, mittels derer wiederum Ursachen und Maßnahmen zur Verbesserung unterdurchschnittlicher Ergebnisse abgeleitet werden können? Hypothese: Merkmale der Krankenhäuser sind nach Adjustierung für den Casemix mit der Ergebnisqualität assoziiert, darunter insbesondere die Fallzahl (positiv).
3. Ist das Verfahren zur Messung von PROs nach Auffassung der Behandler zur Ableitung von patientenindividuellen Maßnahmen geeignet? Hypothese: keine, explorative Fragestellung (ohne statistische Untersuchung).
4. Was sind hemmende und fördernde Faktoren der standardisierten Erfassung und des Vergleichs der Ergebnisqualität in der Routine? Hypothese: keine, explorative Fragestellung (ohne statistische Untersuchung). Als potenzielle Faktoren betrachtet werden sollen klinikseitige vs. patientenseitige Merkmale (Patientenalter, Geschlecht, ASA, Fallzahl, Klinikgröße etc.)

Die Erkenntnisse aus dem Vorhaben sollen bereits kurzfristig (unmittelbar) dazu beitragen, zu zwei Zeitpunkten während der Erkrankung beeinträchtigte Lebensqualitätsdimensionen bei Patientinnen und Patienten zu identifizieren und behandlerseitig die Einleitung spezifischer patientenindividueller Maßnahmen zu erleichtern, wobei dies in der prätherapeutischen Situation i. d. R. die Nutzung des Online-Fragebogens erfordert, da nur dann die Ergebnisse regelhaft rechtzeitig in der Datenbank gespeichert sein werden (s. Kap. 5.10). Mittel- und langfristig dient die Studie der Ableitung von Maßnahmen zur Verbesserung unterdurchschnittlicher Ergebnisse in den Krankenhäusern.

Bisherige Studien zur Lebensqualität in Deutschland - u. a. die in der ersten Förderwelle vom Innovationsausschuss geförderten - zielen zumeist auf die Verbesserung von Instrumenten zur Messung von Lebensqualität, also insbesondere die Weiterentwicklung deren psychometrischer Eigenschaften in oftmals monozentrischen Studien und nicht der - wie hier geplant - Implementierung in den Versorgungsalltag in der Fläche. Dem hier vorgestellten verwandte Vorhaben werden in der internationalen Literatur vereinzelt berichtet, wengleich nach unserer Kenntnis entweder im Rahmen von Studien (und gerade nicht implementiert in den Versorgungsalltag, ohne Populationsbezug und ohne Abbildung der Versorgungskette) [33] oder registergestützt, dann jedoch ohne prätherapeutische Erhebung von PROs oder aufgrund des rein einrichtungsvergleichenden Charakters für patientenindividuelle Maßnahmen nicht nutzbar [10]. Bisherige Versuche, eine bundesweite Ergebnisqualitätsroutine inkl.

PROs aufzubauen, scheiterten u. a. am fehlenden Feldzugang. Die Konsortialpartner vertreten das DKG-Zertifizierungssystem und die Darmkrebszentren, was den Feldzugang erheblich erleichtert. Das Vorhaben berücksichtigt unterschiedliche Versorgungsstrukturen in einer Zufallsstichprobe von durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifizierten Zentren, unter denen u. a. Häuser unterschiedlicher Versorgungsstufen, aus verschiedenen Bundesländern und Gemeinden mit unterschiedlicher Urbanität zu finden sind.

5. Patienten und Methoden

5.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die mit Beginn 01.01.2019 (bis 31.12.2019) alle die Einschlusskriterien erfüllenden Patientinnen und Patienten der teilnehmenden zertifizierten Zentren konsekutiv einschließt und einmalig nach 12 Monaten nachbefragt. Den Zentren ist es freigestellt, zu weiteren Zeitpunkten Nachbefragungen ihrer Patientinnen und Patienten durchzuführen. Die Studie setzt die Dokumentation klinischer und Behandlungsdaten voraus, die in DKG-zertifizierten Zentren vorliegt, da dort bereits die notwendige routinemäßige Dokumentation eines Großteils der im Rahmen der Studie erforderlichen Daten erfolgt (v. a. klinische Indikatoren). Dazu gehört insbesondere der Anschluss des Tumordokumentationssystems an die „OncoBox“. Über die Möglichkeit einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf nicht-zertifizierte Kliniken und nicht an der Studie teilnehmende zertifizierte Zentren kann nach Vergleich der Kennzahlenergebnisse bzw. frei zugänglicher Strukturparameter (z. B. aufgrund der strukturierten Qualitätsberichte) eine Aussage zumindest mit Blick auf die Repräsentativität gemacht werden. Innerhalb der teilnehmenden Zentren lassen sich Aussagen über potenziellen Selektionsbias (Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer der PRO-Befragung) bezüglich einiger Merkmale mittels der für alle Patientinnen und Patienten zu Zertifizierungszwecken in der Routine erhobenen aggregierten Daten (z. B. Erkrankungsschwere) treffen.

Vor Beginn der Hauptstudie ist bereits ab dem 01.10.2018 der Patienteneinschluss in ausgewählten zertifizierten Darmkrebszentren gemäß diesem Studienprotokoll vorgesehen, in der die geplante praktische Durchführung erprobt werden soll („Pilotstudie“). Hierbei steht vor allem die Etablierung und Evaluation der Forschungsinfrastruktur in den teilnehmenden Zentren im Vordergrund. Von den an der Pilotphase teilnehmenden Zentren berichteten fördernde und hemmende Faktoren für die Implementierung sollen dabei in die Hauptstudie einfließen. Für die Zentren der Pilotstudie ist ebenfalls eine Teilnahme an der Hauptstudie vorgesehen, die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden ebenfalls in die Hauptstudie überführt. Pilotzentren sind sich vor der in 5.2. beschriebenen Ziehung

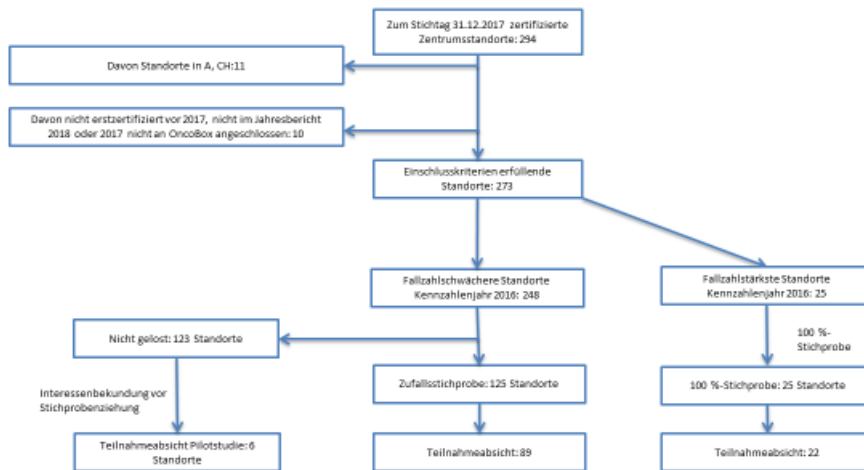
von Studienzentren initiativ zur Teilnahme bewerbende Zentrumsstandorte, die nicht auch gezogen wurden. Stand 19.6. waren dies sechs Zentren.

5.2. Zentren

Eingeschlossen in die Studie werden DKG-zertifizierte Zentren in Deutschland, die die folgenden Kriterien erfüllen (Abb. 1): vorliegendes Zertifikat zum Stichtag 31.12.2017, Ergebnisse im Jahresbericht 2018 enthalten, Erstzertifizierung vor 2017, gültiges Zertifikat zum Ziehungszeitpunkt 23.03.2018, etablierte OncoBox-Nutzung im Auditjahr 2017. Berücksichtigt werden dabei alle Standorte der Zentren einzeln, um Strukturmerkmale der Krankenhäuser besser bewerten zu können.³ Ausgeschlossen von den zum Ziehungszeitpunkt 23.3.2018 insgesamt 294 Standorten mit gültigem Zertifikat werden 11 Standorte in Österreich und der Schweiz (Begründung: Förderung durch den Innovationsfonds ist auf Deutschland beschränkt) und 10 weitere, die ihre Erstzertifizierung 2017 oder 2018 hatten, nicht im Jahresbericht 2018 enthalten waren und/oder nicht über eine funktionsfähige OncoBox verfügten (Begründung: Stabilität und Dokumentationsfähigkeit fraglich). Die Förderung durch den Innovationsfonds sieht eine Förderung von max. 100 Standorten vor. Aus den verbleibenden 273 werden die 25 primärfallzahlstärksten bezogen auf das Kennzahlenjahr 2016 zur Abbildung primärfallstarker Zentren und zur Gewährleistung einer insgesamt fallzahlstarken Stichprobe ausgewählt. Den übrigen Standorten wurde je eine Zufallszahl zugewiesen. Die 125 Standorte mit den größten Zufallszahlen wurden gemeinsam mit den 25 primärfallstärksten im Mai 2018 initial zur Teilnahme eingeladen. Hätten nach Verstreichen einer vierwöchigen Frist nicht mindestens 110 Standorte ihre Teilnahmebereitschaft erklärt haben, wären nach Rangliste konsekutiv weitere Standorte eingeladen worden. 111 der 150 Standorte erklärten fristgerecht bis zum 9.6.2018 ihre Bereitschaft zur Teilnahme und werden als initiales Sample veranschlagt. Bis zum 1. Januar 2019 wird mit einem Standort-Drop-Out von maximal 10 Prozent gerechnet, so dass mindestens 100 Studienzentren in der Stichprobe sein werden. Sollte der Drop-Out größer sein, werden Standorte konsekutiv entsprechend der oben beschriebenen Zufallsreihenfolge (also aus den 123 nicht gelosten Standorten, abzüglich der 6 Pilotzentren) nachgeladen.

³ Zum Verständnis: vereinzelt existieren „mehrstandortige“ Zentren, d. h. zwei bis vier Standorte schließen sich aus strategischen oder strukturellen Gründen zusammen.

Abbildung 1: Flowchart Zentrumsstichprobe



5.3. Patienten

Eingeschlossen werden alle Primärfälle mit kolorektalem Karzinom, die sich im Zentrum vorstellen, operativ elektiv oder nicht-operativ palliativ behandelt werden und die ihr informiertes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben. Als Primärfälle gelten Patientinnen und Patienten mit Ersterkrankung als Teilmenge aller Zentrumsfälle (Zentrumsfälle gemäß der Primärfalldefinition Anhang Datenblatt, Erhebungsbogen Darmkrebszentren: maligne Diagnose (Adenokarzinom) muss vorliegen; Anforderungen Tumorkonferenz, Tumordokumentation und Nachsorge sind im vollen Umfang gültig; 1. operativ: maligne Erstdiagnose Rektum (ab 16cm Anokutanlinie)/Kolon; resezierende operative Versorgung (nur Anus-Praeter-Anlage ist nicht ausreichend, transanale Vollwandexzisionen werden nicht eingeschlossen), Zählzeitpunkt = Datum operative Tumorentfernung; 2. palliativ: Keine operative Entfernung des Primärtumors geplant; Zählzeitpunkt ist Datum Histologiebefund [17]). Ausschlusskriterien: nichtausreichende Sprachkenntnisse zur Beantwortung der Fragebogen. Über die Eignung entscheidet der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin. Um möglichst viele Patientinnen und Patienten von dem potenziellen Nutzen einer Lebensqualitätserfassung profitieren zu lassen, werden keine weiteren Ausschlusskriterien benannt. Merkmale wie Krebsvorerkrankungen (prätherapeutisch) oder Zweittumoren im Verlauf (über die OncoBox) werden dokumentiert und bei der Auswertung zum Zentrumsvergleich berücksichtigt.

5.4. Fallzahl

Alle in den teilnehmenden Zentren behandelten und die Einschlusskriterien erfüllenden Patientinnen und Patienten sollen konsekutiv eingeschlossen werden. Für einen belastbaren Vergleich der Zentren ist eine möglichst hohe (Zielgröße: 80 %) und repräsentative Ausschöpfung erforderlich, für dessen Erreichung mehrmalige Erinnerungen vorgesehen sind (s. Kap. 5.9.). Da es sich um eine Beobachtungsstudie mit exploratorischem Charakter und konsekutivem Einschluss aller den Kriterien entsprechenden Patientinnen und Patienten handelt, erübrigt sich die statistische Berechnung der Fallzahl auf Basis erwarteter Effektstärken.

5.5. Aufklärung der Patienten über die Studie und Einwilligung

Der Studienkoordinator des Studienzentrums oder ein benannter Vertreter informieren die Patientinnen und Patienten über die Möglichkeit zur Studienteilnahme. Dies muss kein Arzt sein. Nach ausführlicher Aufklärung über die Studie und Erhalt einer Patienteninformation (vgl. Anhang 1) wird der Patient/die Patientin um seine/ihre schriftliche Einwilligung gebeten. Die Einwilligungserklärung (vgl. Anhang 1) beinhaltet ausdrücklich die Zustimmung zur Erfassung der Patientendaten, zur Verknüpfung der Befragungs- mit den klinischen Daten sowie ihre pseudonymisierte Weitergabe an die Studienleitung (OnkoZert, DKG, IMSB) und die anschließende Auswertung. Die Erklärung enthält außerdem einen Passus zur Möglichkeit der Nachbefragung über den Förderzeitraum hinaus. Die Einwilligung kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. Die Einwilligung des Patienten/der Patientin erfolgt schriftlich.

5.6. Messzeitpunkte

Zur Baseline (T0, prätherapeutisch) werden relevante soziodemographische Daten, klinische Merkmale und die PROs erhoben. Die Nachbefragung (T1) erfolgt zwölf Monate später und enthält die identischen PROs zzgl. der Stoma-spezifischen Symptomfragen (CR-29), deren Erhebung zu T0 nicht erforderlich ist.

5.7. Endpunkte

Zur Beantwortung der ersten beiden Projektziele „Vergleich der Ergebnisqualität“ (patientenberichtet und kurzfristig klinisch) werden die PRO-Dimensionen aus EORTC QLQ-CR29 und C30 und die kurzfristigen klinischen Ergebnisqualitätsindikatoren (Anastomosensuffizienz Kolon/Rektum, 30-Tage-Mortalität) betrachtet.

Endpunkte sind also erstens die durch die EORTC-Fragebögen erhobenen Lebensqualitätsdimensionen - zum einen allgemein-onkologisch: „global QoL“ (allgemeine Lebensqualität), „physical functioning“

(physische Funktion), „role functioning“ (Rollenfunktion), „cognitive functioning“ (kognitive Funktion), „emotional functioning“ (emotionale Funktion), „social functioning“ (soziale Funktion), „fatigue“ (Müdigkeit), „nausea/vomiting“ (Übelkeit/Erbrechen), „pain“ (Schmerzen), „dyspnoea“ (Atemnot), „insomnia“ (Schlaflosigkeit), „appetite loss“ (Appetitlosigkeit), „constipation“ (Verstopfung), „diarrhoea“ (Durchfall), „financial difficulties“ (finanzielle Schwierigkeiten) (alle QLQ-C30) und zum anderen entitätsspezifisch: „body-image“ (Körperbild), „anxiety“ (Sorge um Gesundheit), „weight“ (Sorge um Gewicht), „sexual interest“ (sexuelles Interesse), „urinary frequency“ (häufiges Wasserlassen), „blood and mucus in stool“ (Blut und/oder Schleim im Stuhl), „stool frequency“ (häufige Stuhlgänge), „urinary incontinence“ (Harninkontinenz), „dysuria“ (Dysurie), „abdominal pain“ (Abdominalschmerzen), „buttock pain“ (Schmerzen anal/rektal), „bloating“ (Geblähtes Abdomen), „dry mouth“ (Mundtrockenheit), „hair loss“ (Haarausfall), „taste“ (Geschmacksempfindungsstörungen), „flatulence“ (unfreiwillige Darmgasentweichungen), „faecal incontinence“ (fäkale Inkontinenz), „sore skin“ (wunde Haut perianal/peristomal), „embarrassment“ (Peinlichkeit wegen Stuhlgang/Stoma), „stoma care problems“ (Stomaprobleme), „impotence“ (Impotenz (M)) und „dyspareunia“ (Dyspareunie) (alle QLQ-CR29). Die Auswertung der Lebensqualitätsdimensionen erfolgt gemäß Scoring Manual (Anhang 4), als Mittelwerte der zu einer Dimension gehörigen Items für Befragte mit mindestens 50 % beantworteten Items. Weitere Endpunkte sind die kurzfristig klinischen Angaben zur Anastomoseninsuffizienz Kolon und Rektum sowie 30-Tage-Mortalität, deren Erfassung fortlaufend im Rahmen der Kennzählerhebung durch die Zentren erfolgt (Kennzahlen 18 bis 20). Zusätzlich wird im Follow-Up der Vitalstatus erfasst, so dass bei erfolgter Meldung OAS und DFS berechnet werden können. Aufgrund des exploratorischen Charakters der Studie erfolgt keine Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte. Die Zusammenfassung aller Dimensionen der beiden PRO-Instrumente zu einem oder zwei Gesamtscores wird regelmäßig diskutiert, insbesondere wegen der Problematik des multiplen Testens⁴. Aufgrund der Trennschärfe der Dimensionen und der vorgesehenen patientenindividuellen Auswertung nach PRO-Dimension ist diese Zusammenfassung für das beschriebene Vorhaben inhaltlich jedoch nicht geboten.

5.7. Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen werden gemeinsam vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB, Dr. sc. hum. Dipl.-Math. oec. Rebecca Hein) und der Deutschen Krebsgesellschaft (Dr. rer. medic. Christoph Kowalski, M.A. Soziologie) durchgeführt.

⁴ <http://groups.eortc.be/gol/faq?page=1> (aufgerufen am 20.06.2018).

5.7.1. Deskriptive Analyse

Angaben zu Patientencharakteristika, zur Behandlung sowie zu klinischen und patientenberichteten Outcomes werden anhand von Kenngrößen der deskriptiven Statistik (relative Häufigkeiten, Lage und Streuungsmaße) aufbereitet. Die p-Werte werden aufgrund des explorativen Studiendesigns ausschließlich deskriptiv interpretiert.

5.7.2. Casemix-adjustierter Vergleich

Es erfolgt ein Casemix-adjustierter Vergleich der Zentren bezüglich der kurzfristigen klinischen Endpunkte und der PROs nach zwölf Monaten (s. 5.7. Endpunkte, Projektziele 1 und 2). Dazu werden die Endpunkte getrennt nach behandelndem Zentrum berichtet und verglichen: zum einen als beobachteter (roher) Anteil bzw. Mittelwert und zum anderen als Risiko-adjustierter Wert wie bei Iezzoni et al. beschrieben und für patientenberichtete Angaben beispielsweise bei Kowalski et al. umgesetzt [19, 20]. Ziel ist dabei, mögliche Unterschiede im Risikoprofil der Patientinnen und Patienten auszugleichen und so den Vergleich der Zentren bezüglich der Ergebnisqualität unabhängig von patientenbezogenen, von der Einrichtung also nicht beeinflussbaren Risikofaktoren durchzuführen. Für jede Patientin und jeden Patienten werden die erwartete Wahrscheinlichkeit bzw. der erwartete Wert des interessierenden Endpunktes unter Berücksichtigung seines individuellen Risikoprofils geschätzt. Dazu werden logistische Regressionsmodelle für die binären Endpunkte und lineare Regressionsmodelle für die stetigen Endpunkte verwendet, als Einflussgrößen werden die erhobenen Baselinevariablen (darunter Alter in Jahren, Geschlecht, Tumorstadium, Lokalisation, ASA-Klassifikation (für operierte Patientinnen und Patienten), Versicherungsstatus, Nationalität, Bildung, prätherapeutische Lebensqualität) betrachtet. Zur Aufstellung der Regressionsmodelle werden mehrfach imputierte Datensätze (n=10) verwendet (siehe 5.7.3. Zusammenhangsanalysen). Basierend auf den geschätzten erwarteten Wahrscheinlichkeiten bzw. Werten je Patient wird je Zentrum der mittlere erwartete (risikoadjustierte) Wert berechnet.

5.7.3. Zusammenhangsanalysen

Zur Beantwortung der ersten beiden Projektziele „Vergleich der Ergebnisqualität“ (patientenberichtet und kurzfristig klinisch) werden die unter „5.7. Endpunkte“ genannten PRO-Dimensionen (EORTC QLQ-CR29 und C30) und die kurzfristigen klinischen Ergebnisqualitätsindikatoren (Anastomoseninsuffizienz Kolon/Rektum, 30-Tage-Mortalität) betrachtet.

Die Auswertung der PROs (EORTC QLQ-CR29 und C30), der kurzfristigen klinischen Ergebnisqualitätsindikatoren (Anastomoseninsuffizienz Kolon/Rektum, 30-Tage-Mortalität) und im Verlauf von DFS und OAS zur Identifikation von Zentrumsunterschieden und zur Identifikation von mit dem Behandlungserfolg assoziierten Merkmalen erfolgt mittels Mehrebenenanalyse (MEA) unter Berücksichtigung der

Patientinnen und Patienten (Level 1) und deren Nestung in den Zentren (Level 2), um die hierarchische Datenstruktur adäquat zu berücksichtigen. Als Effekte auf Patientenebene (potenzielle Adjustoren) werden die prätherapeutischen Angaben zu Alter (in Jahren), Geschlecht, Tumorstadium, Lokalisation, ASA-Klassifikation (gemäß XML-OncoBox-Spezifikation unter <http://www.xml-oncobox.de/de/Zentren/DarmZentren>), Versicherungsstatus, Nationalität, Bildung (gemäß Fragebogen) sowie im Follow-Up die prätherapeutischen PRO-Scores bei der Modellbildung berücksichtigt. Des Weiteren werden Interaktionen zwischen Merkmalen auf Individual- und Zentrumsebene untersucht, z.B. Zentrum*prätherapeutische Lebensqualität, Zentrum*Tumorstadium, Zentrum*ASA. Auf Zentrumsebene werden u. a. die o. g. Informationen zur Fallzahl, zum Zertifizierungsstatus sowie zum Urbanisierungsgrad berücksichtigt werden. Daten von Krankenhäusern, die weniger als zehn Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, werden gepoolt (sofern zutreffend). Da nur im Fall von zufällig fehlenden Werten („missingness-at-random“) valide Ergebnisse bei MEA erwartet werden können, werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen mehrfach imputierte Datensätze (n=10) zur Modellbildung verwendet. Insbesondere wird untersucht, in wie weit sich die fehlenden Daten basierend auf den erhobenen Informationen den Kategorien „missing due to death“, „missing due to illness“ (klinische Faktoren, prätherapeutische Lebensqualität) und „missing due to chance“ zuweisen lassen. Wenn möglich, werden die fehlenden Daten der einzelnen Kategorien separat imputiert, um die Mischung aus „missingness-at-random“ und „missingness-not-at-random“ berücksichtigen zu können.

5.7.4. Umgang mit fehlenden Werten

Zunächst werden die oben beschriebenen Analysen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. Fehlende Werte werden dann zum einen mittels multipler Imputation (wie oben beschrieben) oder andere passende Verfahren (zum Beispiel Pseudobeobachtungen analog zu Andersen & Perme [34]) ersetzt. Nach Ersetzen der fehlenden Werte werden die oben beschriebenen Analysen erneut durchgeführt.

5.7.5. Multiples Testen

Aufgrund des explorativen Studiendesigns wird keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen, p-Werte $\leq 0,05$ werden als statistisch auffällig angesehen und ausschließlich deskriptiv interpretiert.

5.8. Formative Evaluation

Zur Verfolgung der Forschungsfragen 3 und 4, also der formativen Evaluation der gewählten Methode, werden explorative Auswertungen zur Rücklauf-, Missing-Value- und Repräsentativitätsdiagnostik zentrumsübergreifend und im Zentrumsvergleich durchgeführt. Hierzu werden die

Ausschöpfungsquoten in den Zentren verglichen und mit den o. g. Zentrumsmerkmalen in Beziehung gesetzt (Rücklaufdiagnostik). Die Ausschöpfungsquoten werden den Zentren quartalsweise zurückgespiegelt. Die Missing-Value-Diagnostik dient der Identifikation von Variationen zwischen den Zentren und Zusammenhängen mit den auch als Adjustorkandidaten verwendeten Patientenmerkmalen.

Weiterhin sind eine studienbegleitende Zentrumsbefragung und die Evaluation von Supportprotokollen geplant. Die Zentrumsbefragung soll die Akzeptanz sowie hemmende und fördernde Faktoren einer solchen PRO-Routine erfassen. Dies ermöglicht den Zentren zudem, aktiv an der Implementierung von PRO-Erhebungen im klinischen Alltag mitzuwirken und ggfs. Vorschläge zur Verbesserung des Befragungsinstrumentes anzubringen.

5.9. Individueller Studienablauf

Die Einschlusskriterien erfüllende Patientinnen und Patienten werden bei Vorstellung im zertifizierten Zentrum von den Klinikmitarbeitern über die Studie informiert. Das informierte Einverständnis vorausgesetzt, erfolgt die Aufnahme in die Studienpopulation. Kurz nach Aufnahme, in jedem Fall aber prätherapeutisch (im Falle von nicht operativ palliativ vor der ersten Intervention) erfolgt die erstmalige onlinegestützte oder papierbasierte Befragung mit dem standardisierten Fragebogen (s. Anhang 2) in der Klinik. Hierzu erhält der Patient/die Patientin die Patientenmappe, die die Studieninformation, eine Kopie der Einwilligungserklärung nebst Benutzernamen und Kennwort für die Web-Anwendung sowie einen Papierfragebogen mit Freiumschatz enthält. Wird ein Papierfragebogen ausgefüllt, so wird dieser mittels Freiumschatz an OnkoZert geschickt und dort in die Datenbank übertragen. Wird die Web-Anwendung genutzt, so wird der zugehörige Papierfragebogen vernichtet (um Datenduplikate zu vermeiden). Die Antworten gelangen unmittelbar elektronisch in die Datenbank. 12 Monate nach OP (operierte Primärfälle) bzw. nach Erstdiagnose (nicht operiert- palliativ) erfolgt die Nachbefragung, was in der DKG-Zertifizierungssystematik dem „Primärfalldatum“ entspricht (vgl. Erhebungsbogen Darmkrebs). Für die posttherapeutische Befragung wird der Patientin oder dem Patienten im Fall der Entscheidung für die Online-Befragung ein Link nebst Passwort nach Hause geschickt, womit er den Onlinefragebogen öffnen und beantworten kann. Auf Wunsch (bei Studieneinschluss oder zu jedem späteren Zeitpunkt per Mitteilung) erhält er oder sie den Fragebogen mit adressiertem Rückumschatz nach Hause geschickt. Wahlweise können auch die posttherapeutischen Unterlagen während des Zentrumsbesuchs ausgegeben werden, abhängig von den Abläufen im Zentrum. Der Rückumschatz des Papierfragebogens erfolgt per Freiumschatz. Es werden bis zu drei Erinnerungen/Dankesschreiben in Anlehnung an Dillmans Total Design Method [35] vorgenommen: Etwa zwei Wochen nach Erstanschrift - eine Erinnerungs-E-Mail mit erneuter Mitteilung von Link und Passwort bzw. bei papierbasierter

Befragung ein postalisches Erinnerungsschreiben; etwa 4 Wochen nach Erstanschrieb - postalisches Erinnerungsschreiben mit Versand von papierbasiertem Fragebogen und Rückumschlag; fakultativ sechs Wochen nach Erstanschrieb - eine Erinnerungs-E-Mail mit erneuter Mitteilung von Link und Passwort bzw. bei papierbasierter Befragung ein postalisches Erinnerungsschreiben. Wahlweise können die Erinnerungen telefonisch erfolgen. Der Förderbescheid sieht die einmalige Nachbefragung nach 12 Monaten vor, was der Begrenzung auf eine Gesamtprojektlaufzeit von 36 Monaten geschuldet ist. Die Einwilligungserklärung sieht daher die Möglichkeit weiterer, zu Monitoringzwecken sinnvoller Nachbefragungen vor, die abhängig von einer eventuellen Verstetigung des Vorhabens vollumfänglich von den Zentren gestaltet werden können oder weiterhin an die in EDIUM entwickelte Infrastruktur gebunden sein können.

Mit Erteilung des Einverständnisses erfolgt die Dokumentation der klinischen Daten wie im Rahmen der Zertifizierung vorgesehen wie in Anhang 3 dargelegt (Spezifikation XML-OncoBox Darmkrebs). Zusätzlich wird die Studien-ID (Pseudonymisierungsnummer) des Fragebogens übertragen. Die Zuordnung im Zentrum erfolgt über diese Pseudonymisierungsnummer. Diese ermöglicht die Zuordnung lediglich im Zentrum durch den betrauten Mitarbeiter. Die in das jeweilige Tumordokumentationssystem übertragenen Daten werden wie in Kap. 7 beschrieben mittels OncoBox qualitätsgesichert und in ein einheitliches Format gebracht. Die Verknüpfung mit den Befragungsdaten aus der Web-Anwendung erfolgt durch das Zentrum, das nach Aufforderung den pseudonymisierten Transfer an das Datenzentrum auslöst. Klinische Merkmale werden im Follow-Up über das Tumordokumentationssystem/die Zentren erfasst.

5.10. Zentrumsbezogener Studienablauf

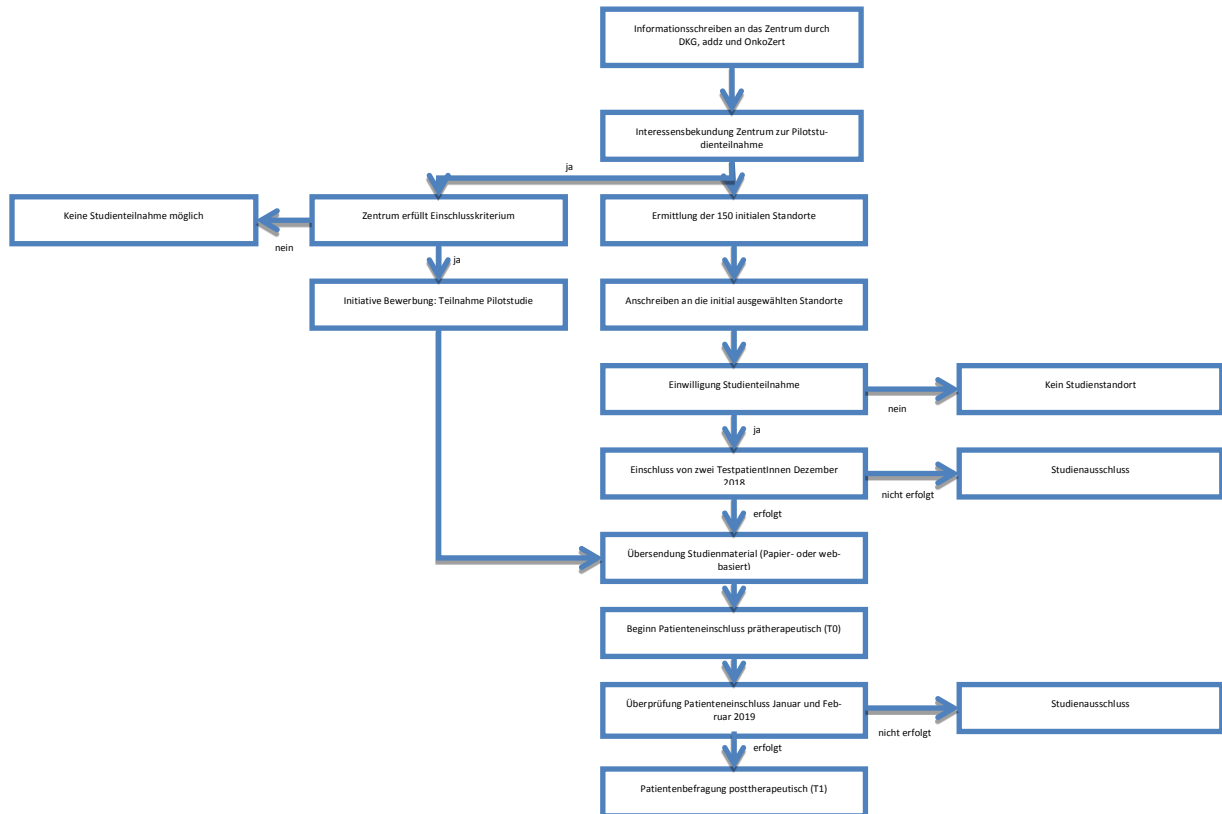
Die deutschen DKG-zertifizierten Zentren wurden über das geplante Projekt in der ersten Jahreshälfte 2018 informiert. Aus dem Kreis der sich initiativ meldenden Standorte werden bis zu zehn zufällig ausgewählt, um an der Pilotstudie teilzunehmen (Start Oktober 2018), sofern sie nicht ohnehin schon in der Hauptstudie sind (s. nachfolgender Absatz). Pilotzentren und deren Patientinnen und Patienten werden später in die Hauptstudie überführt.

Die Standorte können entscheiden, ob sie ihren Patientinnen und Patienten lediglich die Papier- oder zusätzlich webbasierte Befragung anbieten möchten, wobei seitens der Studienleitung die Empfehlung zugunsten der ergänzenden Web-Befragung ergeht. In jedem Fall erfolgt die Übersendung der gedruckten „Patientenpakete“ an die Zentren, die Fragebögen, die Einwilligungserklärungen und Studien-IDs enthalten; bei Nutzung der Web-Anwendung erhalten die Standorte Tablets zur Unterstützung der Patientenbefragung. Ende 2018 erfolgt die Testung der Infrastruktur unter Einschluss zweier

Testpatienten. Führen die Zentren diesen Test nicht durch, erfolgt der Studienausschluss (s. Abb. 2). Beginn der Datenerhebung ist der 1. Januar 2019, wobei zu berücksichtigen ist, dass Patientinnen und Patienten zum Teil bereits vorher eingeschlossen werden müssen, z. B. wenn die Erstdiagnose im Dezember erfolgt, die OP aber erst im Januar. Im Januar sowie im Februar 2019 wird überprüft, ob ein Zentrum bereits Patientinnen oder Patienten eingeschlossen hat. Ist zum 31. Januar 2019 kein oder ein gemäß den Vorjahresprimärfallzahlen unzureichender Patienteneinschluss erfolgt, wird das Zentrum durch die Studienleitung aktiv an das Projekt erinnert. Dieses Prozedere wird im Februar nochmals wiederholt. Wenn bis zum 28. Februar keine Patientinnen oder Patienten eingeschlossen wurden oder ein gemäß den Vorjahresprimärfallzahlen unzureichender Einschluss erfolgt, wird das Zentrum aus der Studie ausgeschlossen und Nachrücker werden eingeladen. Ggf. erhalten Zentren bei besonderen Umständen die Gelegenheit zur Nachfrist. Das Monitoring durch die DKG wird in der Folge monatlich durchgeführt. Unzureichend einschließende Zentren werden auch im weiteren Studienverlauf ausgeschlossen.

Während des gesamten Projekts wird den Zentren die zeitnahe, patientenindividuelle Auswertung der Daten angeboten, sodass die gemessenen Ergebnisse direkt für das behandelnde Zentrum verfügbar sind. Lediglich im Fall einer webbasierten prätherapeutischen Erfassung allerdings können die Ergebnisse regelmäßig vor der Tumorkonferenz vorliegen. Somit erfolgt nicht nur zum Abschluss der Studie, sondern auch schon währenddessen die Einbindung der Daten in den Zentren selber.

Abbildung 2: Flowchart Studienverlauf Zentrum (Schema)



5.11. Dauer der Studie, Abbruchkriterien

Ab dem 1.1.2019 werden Patientinnen und Patienten zunächst über einen Zeitraum von 12 Monaten konsekutiv eingeschlossen und einmalig nach 12 Monaten nachbefragt. Es ist vorgesehen, das Verfahren im Anschluss im Sinne einer begleitenden Versorgungsforschung in die Routine zu überführen. Da aufgrund des nicht-interventionellen Designs keine Gefahren für die PatientInnen erwartet werden, werden a priori keine Abbruchkriterien für die ganze Prüfung festgelegt. Bei Rücknahme der Einwilligung erfolgt der Abbruch im Einzelfall.

6. Unerwünschte Ereignisse

Studieninduzierte Ereignisse sind im Rahmen dieser Beobachtungsstudie nicht zu erwarten. Bei Aufklärung erfolgt ein Hinweis (Name, Telefonnummer) auf den Datenschutzbeauftragten im Zentrum und wahlweise ergänzend für Patientinnen und Patienten mit akutem Bedarf: Aufnahme Darmkrebszentrum, Psychoonkologie, Sozialarbeit. Für Rückfragen zur Befragung wird zudem ein Mitarbeiter der Studienleitung (aus 2.2.1.) aufgeführt.

7. Datenmanagement

7.1. Datenerhebung

Erhoben werden die im EORTC-Dimensionen zzgl. der soziodemographischen Merkmale Bildung, Versicherungsstatus und Staatsangehörigkeit (gemäß Fragebogen der Deutschen Rentenversicherung-Bund) mittels Fragebogen sowie krankheits- und behandlungsbezogene Indikatoren und der Angaben zum Alter, die Bestandteil der im Rahmen der Zertifizierung erhobenen Daten sind. Ergänzt werden freiverfügbare oder aus dem Zertifizierungssystem generierte Struktur- und Prozessparameter der behandelnden Einrichtungen. Perspektivisch erfolgt in weiteren Follow-up-Befragungen außerhalb des Förderzeitraums die Erfassung weiterer PROs und weiterer Maße zur Soziodemographie. Die Erhebung der patientenseitig berichteten Daten erfolgt mittels des von OnkoZert entwickelten Online-Tools oder wahlweise per Papierfragebogen dezentral durch die teilnehmenden Zentren, d. h. Einladung und Erinnerung erfolgen durch einen Mitarbeiter des Zentrums vor Ort, dem die Daten personenbezogen vorliegen. Die ausgefüllten Fragebogen werden an OnkoZert geschickt und dort qualitätsgesichert und in die Datenbank eingelesen. Bei Nutzung des Online-Tools können die Daten von den Zentren von dort jederzeit eingesehen werden. Zum Datenmatching Befragung - klinische Parameter wird pro Patient eine Identifikationsnummer (Pseudonymisierung) generiert. Die Daten liegen dem jeweiligen Zentrum (und nur dem jeweiligen Zentrum) personenbezogen vor, so dass diese bei Bedarf patientenindividuelle Maßnahmen einleiten können. Die weiteren Indikatoren (z. B. Erkrankungsschwere, Behandlungsregimen, Alter etc.) werden der Patientenakte entnommen und patientenweise lokal in das Tumordokumentationssystem eingespeist, über das dann die Übertragung in die OncoBox erfolgt, durch die die Angaben in ein zentrumsübergreifend einheitliches Datenformat gebracht werden (s. Abb. 3: Flowchart Studienverlauf individuell). Die zusammengeführten Datensätze werden vor Transfer vom Zentrum mittels OncoBox auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, pseudonymisiert (d. h. ohne Personen- aber mit Zentrumsbezug) und an OnkoZert und die DKG-Geschäftsstelle übermittelt (Auslöser Versand: Zentrum). Anders als bei existierenden Ansätzen zur Verknüpfung von PROs und Registerdaten [26, 36] erfolgt also keine Übermittlung von Daten aus den Kliniken heraus, die die Identifikation der Patientinnen und Patienten ermöglichen würden. Die gematchten Daten (Befragung + klinische Parameter) liegen den Auswertenden (DKG, IMSB und OnkoZert) also in pseudonymisierter Form vor und werden nur in dieser Form außerhalb der Zentren verarbeitet und gespeichert. Dies ist schematisch in Abb. 4 dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass in der OncoBox keine Daten gespeichert werden – Quelle der klinischen Informationen ist immer das Tumordokumentationssystem. Bei der Studienleitung erfolgt die Zusammenführung mit den Struktur- und Prozessparametern der behandelnden Einrichtungen. Die einzelnen Messinstrumente sind umfassend erprobt. Sollten sich während

des Studienverlaufs Änderungen ergeben, werden diese begründet in einem aktualisierten Studienprotokoll dokumentiert und den teilnehmenden Zentren umgehend mitgeteilt.

Abbildung 3: Flowchart Studienverlauf individuell (Schema)

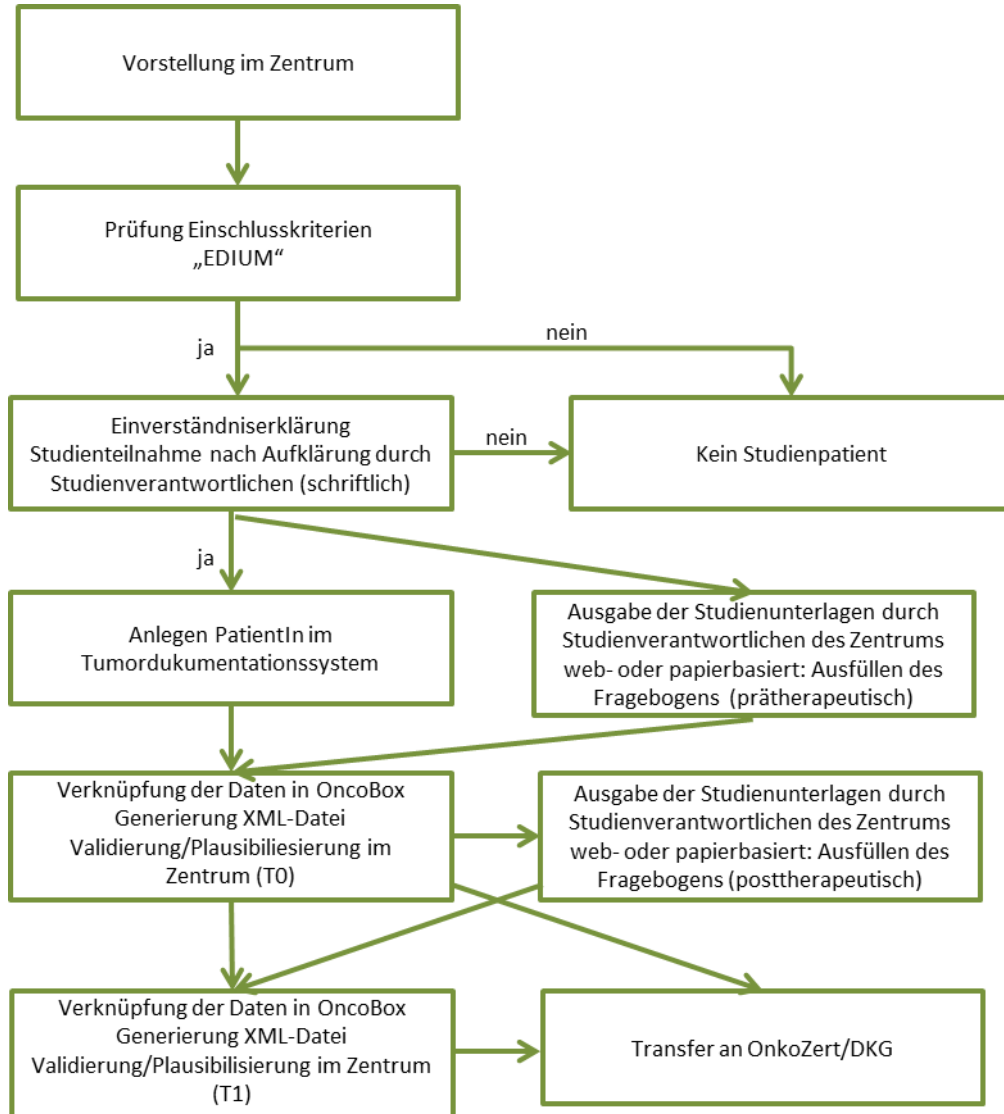
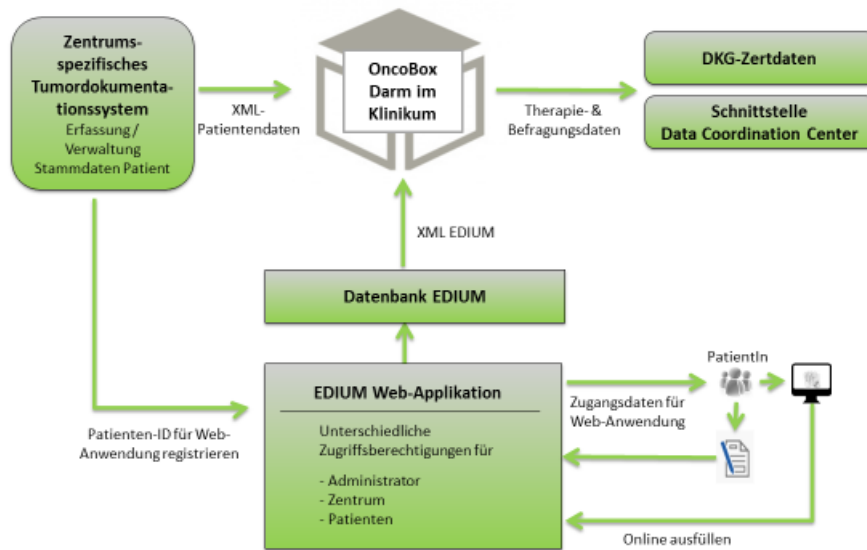


Abbildung 4: Flowchart Datenmanagement Zentrum - Datenkoordinierungszentrum (Schema)



Die erhobenen Daten nach Datenquellen sind folglich im Einzelnen:

a) Individualdaten I – Zertifizierungsrelevante Daten: s. Datenfeldspezifikation Anhang 3. Dokumentation erfolgt im Tumordokumentationssystem, Qualitätssicherung und Übersetzung in einheitliches Datenformat mittels OncoBox im Zentrum

b) Individualdaten II - Patient-Reported Outcomes (PROs): EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und -C29, sowie zusätzlich soziodemografische Angaben (Versicherungsstatus, Geschlecht, Bildung, Staatsangehörigkeit). Die Datenerhebung erfolgt prätherapeutisch und zwölf Monate nach Stichtag („Primärfalldatum“, s. Kap. 5.9). Daten mit Personenbezug werden nur lokal in Zentren gespeichert. Elektronische Fragebogen werden über die Web-Applikation an die Zentren übermittelt, Papierfragebogen werden wahlweise lokal oder zentral (OnkoZert) in die Web-Anwendung eingelesen und dann an die Zentren übermittelt.

c) Krankenhausdaten: Daten zu Strukturen und Prozessen aus Zertifizierungssystem: z. B. Fallzahl, Zertifizierungsdatum, sowie aus den strukturierten Qualitätsberichten: z. B. Trägerschaft, Lehrstatus.

7.2. Qualitätssicherung

Die Datensätze werden vom Zentrum mittels OncoBox auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, pseudonymisiert (d. h. ohne Personen- aber mit Zentrumsbezug) und an OnkoZert und die DKG-Geschäftsstelle übermittelt (Auslöser Versand: Zentrum). Die Plausibilitätsprüfung durch die OncoBox

umfasst die unmittelbare Korrekturaufforderung an den zuständigen Dokumentar und reduziert das Risiko von Fehleinträgen und dem unbeabsichtigten Versand unvollständiger Daten erheblich. Prozesse und Strukturen der Dokumentationsqualität werden in den jährlichen Zertifizierungsaudits überprüft, stichprobenweise werden Einträge aus Patientenakten (Stichprobe: ~10 %) zur Validierung durch die Fachexperten herangezogen. Die teilnehmenden Standorte werden fortlaufend hinsichtlich Patienteneinschluss und Datenqualität gemonitort (s. a. Kap. 5.10). Insbesondere in der Frühphase der Studie (erstes Quartal) erfolgt der Ausschluss von Zentren, die das Studienziel nicht aktiv verfolgen (s. Kap. 5.10).

7.3. Datenspeicherung und Datenschutz

Die in den Zentren patientenbezogen erhobenen Daten werden lokal für mindestens zehn Jahre nach Abschluss gespeichert. Die beteiligten Zentren tragen dafür Sorge, dass nur Befugte personenbezogene Daten zur Kenntnis nehmen können, z. B. durch Zutrittskontrolle durch technische Maßnahmen in gesicherten Räumen, Benutzerkontrolle durch Passwortregelung zur Legitimation und durch automatische Bildschirmsperren sowie durch Zugriffskontrolle durch Vergabe unterschiedlicher Berechtigungen und differenzierter Zugriffsmöglichkeiten auf einzelne Felder (Vertraulichkeit). Sie gewährleisten zudem, dass personenbezogene Daten während der Verarbeitung unversehrt, vollständig und aktuell bleiben, z. B. indem sie unbefugte oder zufällige Datenverarbeitung durch Sperre des Zugriffs auf Betriebssysteme und/oder Verschlüsselung der Daten vermeiden und durch regelmäßige Kontrolle der Aktualität der Daten prüfen (Integrität); außerdem, dass personenbezogene Daten zeitgerecht zur Verfügung stehen und ordnungsgemäß für die Pseudonymisierung und nachfolgende Übermittlung verarbeitet werden können, z. B. durch klare und übersichtliche Ordnung des Datenbestandes und Vergabe von Zugriffsbefugnissen im erforderlichen Umfang (unter Abwägung gegenüber dem Gebot der Vertraulichkeit)(Verfügbarkeit). Des Weiteren stellen sie sicher, dass jederzeit personenbezogene Daten ihrem Ursprung zugeordnet werden können, z. B. durch Dokumentation der Ursprungsdaten und ihrer Herkunft und Nachvollziehbarkeit der Verarbeitungsschritte (Authentizität). Außerdem sorgen sie dafür, dass festgestellt werden kann, wer wann welche personenbezogenen Daten in welcher Weise verarbeitet hat, z. B. durch Festlegung klarer Zuständigkeiten und Verantwortlichkeiten sowie die Protokollierung der Eingabe und weiteren Verarbeitung der Daten (Revisionsfähigkeit). Die Verfahrensweisen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten werden vollständig, aktuell und in einer Weise dokumentiert, dass sie in zumutbarer Zeit nachvollzogen werden können. Die Dokumentation erfolgt teils über die Web-Anwendung, teils über die OncoBox/Tumordokumentationssysteme (Transparenz).

8. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Aufnahme in die Studie erfolgt nach informiertem Einverständnis durch die Patientin und den Patienten gemäß anhängender Einwilligungserklärung (Anhang 1). Die an OnkoZert und die DKG übermittelten pseudonymisierten Datensätze sind Eigentum von OnkoZert/DKG. Die Datenerhebung erfolgt nach den geltenden Datenschutzbestimmungen. Die Studie wird entsprechend der Empfehlungen für gute epidemiologische Praxis und der Deklaration von Helsinki geplant, durchgeführt und ausgewertet. Erstmalig nach spätestens achtzehn Monaten und im weiteren Verlauf jährlich werden Zwischenberichte zur Verwendung durch die Zentren erstellt. Darüber hinaus sind zusätzliche Veröffentlichungen für Praxis und Wissenschaft vorgesehen.

9. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017, Berlin: Robert Koch-Institut.
2. Marinello, F.G., et al., *Anastomotic leakage after colon cancer resection: does the individual surgeon matter?* Colorectal Dis, 2016. **18**(6): p. 562-9.
3. Snijders, H.S., et al., *Optimal Treatment Strategy in Rectal Cancer Surgery: Should We Be Cowboys or Chickens?* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(11): p. 3582-9.
4. Trautmann, F., et al., *Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care*. European Journal of Surgical Oncology, 2018.
5. Volkel, V., et al., *[Long-Term Survival of Patients with Colon and Rectum Carcinomas: Is There a Difference Between Cancer Centers and Non-Certified Hospitals?]*. Gesundheitswesen, 2018.
6. Deutsche Krebsgesellschaft, *Jahresbericht der zertifizierten Darmkrebszentren*. 2018, Berlin.
7. Klein, J. and O.v.d. Knesebeck, *Socioeconomic inequalities in prostate cancer survival: a review of the evidence and explanatory factors*. Social Science & Medicine, 2015.
8. Basch, E., et al., *Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(6): p. 557-65.
9. Klinkhammer-Schalke, M., et al., *Implementing a system of quality-of-life diagnosis and therapy for breast cancer patients: results of an exploratory trial as a prerequisite for a subsequent RCT*. Br J Cancer, 2008. **99**(3): p. 415-22.
10. Smith, T.G., et al., *The rationale for patient-reported outcomes surveillance in cancer and a reproducible method for achieving it*. Cancer, 2015: p. n/a-n/a.
11. Michl, U., et al., *Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy*. Eur Urol, 2016. **69**(4): p. 584-9.
12. Anhang Price, R., et al., *Examining the role of patient experience surveys in measuring health care quality*. Med Care Res Rev, 2014.
13. Fisch, M.J., et al., *Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology outpatients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1980-8.
14. Laugsand, E.A., et al., *Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study*. Health Qual Life Outcomes, 2010. **8**: p. 104.
15. Howell, D., et al., *Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors*. Annals of Oncology, 2015. **26**(9): p. 1846-1858.
16. Basch, E., et al., *Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment*. JAMA, 2017. **318**(2): p. 197-198.
17. Deutsche Krebsgesellschaft, *Erhebungsbogen für Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft, Inkraftsetzung am 28.08.2014*. 2014, Berlin.
18. Deutsche Krebsgesellschaft, *Jahresbericht der zertifizierten Darmkrebszentren*. 2017, Berlin.
19. Iezzoni, L., ed. *Risk Adjustment for Measuring Healthcare Outcomes*. 4 ed. 2012, Health Administration Press: Chicago, IL.
20. Kowalski, C., et al., *Adjustierung für Patientenmerkmale bei der Auswertung von Befragungsdaten*. Das Gesundheitswesen, 2013. **75**: p. 660-666.
21. Berglund, A., et al., *Differences according to socioeconomic status in the management and mortality in men with high risk prostate cancer*. Eur J Cancer, 2012. **48**(1): p. 75-84.
22. ICHOM - International Consortium for Health Outcomes Measurement, *Colorectal Cancer Data Collection Reference Guide*. 2016.
23. de Souza, J.A., et al., *Measuring financial toxicity as a clinically relevant patient-reported outcome: The validation of the COmprehensive Score for financial Toxicity (COST)*. Cancer, 2017. **123**(3): p. 476-484.

24. Schwarz, R. and A. Hinz, *Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population*. Eur J Cancer, 2001. **37**(11): p. 1345-51.
25. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
26. Chawla, N., et al., *Unveiling SEER-CAHPS(R): A New Data Resource for Quality of Care Research*. J Gen Intern Med, 2015.
27. Scholten, N., et al., *[The Willingness to Consent to the Linkage of Primary and Secondary Data: An Analysis Based on a Survey of Patients with Primary Breast Cancer in Northrhine Westfalia]*. Gesundheitswesen, 2015.
28. Kowalski, C., et al., *Vier Jahre Patientinnenbefragung im Rahmen der (Re-)Zertifizierung der Brustzentren in Nordrhein-Westfalen*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2011. **71**: p. 67-72.
29. March, S., et al., *[The Significance of a Large Number of Health Insurance Funds and Fusions for Health Services Research with Statutory Health Insurance Data in Germany - Experiences of the lidA Study.]*. Gesundheitswesen, 2014.
30. Scholten, N., et al., *Die Bereitschaft zum Datenlinkage von Routinedaten und Primärdaten - Eine Analyse auf Basis der Befragung von Patientinnen und Patienten mit primärem Mammakarzinom in NRW*. Das Gesundheitswesen, submitted.
31. Porter, M.E., S. Larsson, and T.H. Lee, *Standardizing Patient Outcomes Measurement*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(6): p. 504-506.
32. Klinkhammer-Schalke, M., et al., *Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer*. Br J Cancer, 2012. **106**(5): p. 826-38.
33. Basch, E., et al., *Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2015.
34. Andersen, P.K. and M.P. Perme, *Pseudo-observations in survival analysis*. Stat Methods Med Res, 2010. **19**(1): p. 71-99.
35. Dillman, D.A., *Mail and telephone surveys: the total design method*. 1978, New York: Wiley & Sons.
36. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5526-33.

Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung

- Platzhalter -

Anhang 2: Fragebogen EDIUM

- Platzhalter -

Anhang 3: Datenfelder OncoBox

- Platzhalter -

Anhang 4: Scoring Manual EORTC QLQ-C29 und C30

- Platzhalter -