

Versorgungsforschung: Von der Theorie zur Praxis

Versorgungsforschung in der Onkologie – große Herausforderungen, neue Möglichkeiten

PROF. DR. WOLFGANG HOFFMANN, PROF. DR. NEELTJE VAN DEN BERG, INSTITUT FÜR COMMUNITY MEDICINE
ABT. VERSORGUNGSEPIDEMIOLOGIE UND COMMUNITY HEALTH, UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD



Die onkologische Forschung steht vor mehreren großen Herausforderungen, zu denen eine wachsende Patientenzahl, eine Erhöhung des Anteils Älterer, sowie der Patienten mit klinisch relevanten Komorbiditäten gehören. Onkologische Therapie wird dadurch vielfältiger und individueller. Behandlungsprioritäten und Therapieziele müssen im partizipativen Dialog mit den Patienten festgelegt werden. Neue und diversifizierte Therapieoptionen betreffen immer kleinere Subgruppen von Patienten und können nicht mehr zeitnah mit klassischen randomisierten kontrollierten klinischen Studien evaluiert werden. Onkologische Versorgungsforschung kann die entstehende Evidenzlücke füllen. Datengrundlagen sind die bevölkerungsbezogenen klinischen Landeskrebsregister und neu aufgebaute patientengruppen-, entitäten- und therapiespezifische Register, Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen, Daten der elektronischen Patientenakte, der Pflege- und Rentenversicherung – die zukünftig auch miteinander verknüpft werden müssen.

Besondere Herausforderungen für die onkologische Versorgung – Änderungen der Morbidität

Der demografische Wandel ist in Deutschland besonders ausgeprägt. Sowohl die absolute Zahl der Älteren als auch deren Anteil an der Gesamtbevölkerung werden hierzulande in den nächsten zwei bis drei Jahrzehnten weiter steigen (Abb. 1). Erst danach wird sich das Verhältnis zwischen Älteren und Jüngeren wieder angleichen.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen nimmt mit steigendem Alter zu. Eine aktuelle Analyse im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) hat ergeben, dass im Jahr 2025 etwa 523.000 Menschen neu an Krebs erkranken werden. Das sind 52.000 Fälle mehr als noch in 2014. Bei den Männern betrifft das vor allem den Prostata-, Dickdarm- und Lungenkrebs. Bei den Frauen ist die größte Fallzahlzunahme bei Brust-, Darm- und Lungentumoren zu erwarten. [1] (Abb. 2)

Durch frühere Erkennung und bessere Therapien leben immer mehr Menschen länger mit ihrer Erkrankung. Auch dadurch steigt die Zahl der älteren Patienten mit Krebs. Im Jahr 2025 werden in Deutschland voraussichtlich mehr als 2,9 Millionen Menschen mit einer Krebserkrankung leben – das wären über 240.000 Betroffene mehr als in 2014. [1] (Abb. 3)

Mit dem Alter nehmen auch viele andere Krankheitsrisiken zu. Etwa ein Drittel aller über 70-Jährigen leidet unter Nierenfunktionsstörungen, ein Drittel der Frauen und jeder vierte Mann über 85 Jahre sind adipös, ein Fünftel der über 65-Jährigen hat einen Diabetes mellitus, jeder zehnte ein chronisches Lungenleiden. Mit sehr hohem Alter nehmen besonders kognitive Einschränkungen und Demenz zu.

Über 85 Jahre ist davon fast jeder Dritte betroffen. Folglich leiden immer mehr Krebspatienten gleichzeitig unter einer oder mehreren zusätzlichen chronischen Krankheiten, sie sind also multimorbide.

Besondere Herausforderungen für die onkologische Versorgung – Innovationen in der Behandlung

Personalisierte Krebstherapien, bei denen zielgerichtete Medikamente nach molekularer Tumordiagnostik eingesetzt werden, gewinnen in der Therapie vieler Krebserkrankungen an Bedeutung, Beispiele sind Brust-, Lungen- oder Darmkrebs. Bei diesen Therapien werden Medikamente eingesetzt, die gezielt in das Tumorstadium eingreifen. Zum Beispiel wirken monoklonale Antikörper auf Rezeptoren von Wachstumsfaktoren, Kinasehemmer blockieren Signalübertragungsketten, Angiogenesehemmer wirken der Neubildung von Blutgefäßen entgegen. Diese Therapien richten sich gegen spezielle molekulare oder genetische Eigenschaften des Tumors, deshalb erfordern sie fast immer eine spezifische Labordiagnostik. [2]

Besonders dynamisch verläuft die Entwicklung bei den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC), der häufigsten Krebstodesursache. [3] Derzeit sind für fünf Mutationen (ca. 15 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC) personalisierte Therapien Erstlinienstandard, für weitere Mutationen (ca. 20 Prozent der Patienten) werden sie voraussichtlich in Kürze in der Regelversorgung zur Verfügung stehen. [3, 4] Mit diesen Therapien werden bei vielen Patienten substantielle Verlängerungen des Überlebens erreicht bei gleichzeitig meist besserer Verträglichkeit. Zum Vergleich: bei einer konventionellen Chemotherapie beträgt

die mediane Überlebenszeit für Patienten mit NSCLC ca. ein Jahr, bei einer personalisierten Therapie werden aktuell vier bis sieben Jahre erreicht. [5,6,7,8]

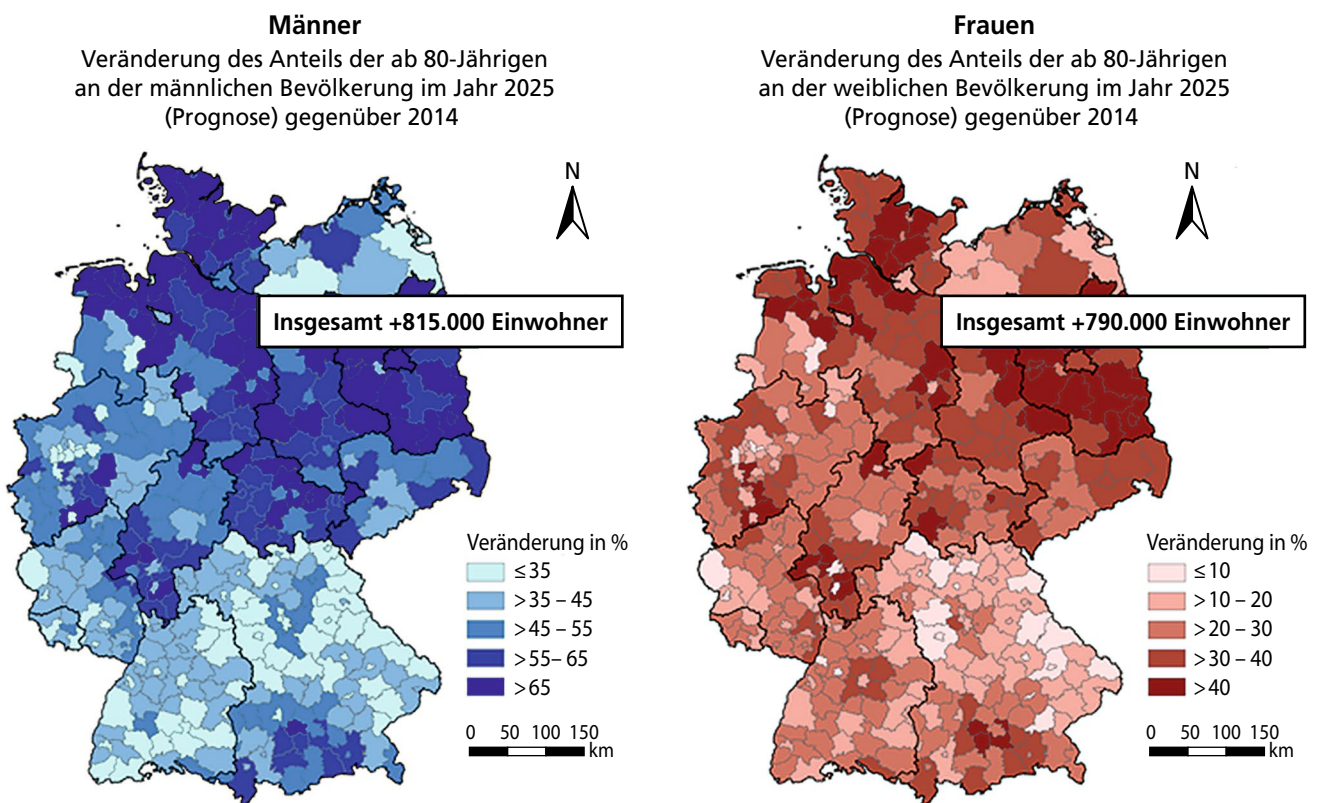
Auch wenn personalisierte Therapien eine gezielte und spezifische Wirkung haben, sind Interaktionen und Nebenwirkungen möglich. Begleiterkrankungen und die dazugehörige Medikation müssen deswegen auch hier bei der Krebsbehandlung sorgfältig und umfassend berücksichtigt werden. So müssen Therapieschemata Einschränkungen der Organfunktion beachten. Nicht immer kann die Standardbehandlung erfolgen, wenn diese ein anderes Organ mit bereits eingeschränkter Funktion weiter schädigen würde.

Auch, wenn ein Krebsmedikament sorgfältig ausgesucht wurde und gut verträglich ist, kann es patientenindividuell zu Interaktionen mit Stoffwechsel und Ausscheidung kommen. Manche Komorbiditäten und/oder deren Behandlung verstärken die Nebenwirkungen einer Tumorthherapie, andere können die Wirkung der Krebsmedikamente beeinträchtigen.

Besondere Herausforderungen für die onkologische Versorgung – Anpassung der Therapieziele

Dank besserer Früherkennung und neuer Behandlungsoptionen leben viele Patienten mit Krebs heute länger und besser mit ihrer Erkrankung, manchmal wird die Krebserkrankung sogar zur chronischen Erkrankung. Mit der Veränderung der Altersverteilung und Morbiditätsstruktur der Krebspatienten ändern sich in vielen Fällen auch die Therapieziele. Statt einer pauschalen Fokussierung auf das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben werden individuelle, differenzierte Ziele wichtig, z. B. Vermeidung von therapiebe-

Demografischer Wandel – Änderungen im Anteil der ab 80-Jährigen an der Bevölkerung zwischen 2014 und 2025



© Institut für Community Medicine, 2018 Datenquelle: Statistische Landesämter; GeoBasis-DE/BKG 2014

Quelle: Gebauer A et al. Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartung für häufige Krebserkrankungen Auswirkungen auf die Versorgung. Berlin: DGHO e.V.; 2019. Serie: Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Volume: 14



Abbildung 1: Sowohl die absolute Zahl der Älteren als auch deren Anteil an der Gesamtbevölkerung werden hierzulande in den nächsten zwei bis drei Jahrzehnten weiter steigen.

dingten Komplikationen, Langzeitschäden oder Zweittumoren. Zunehmend wird ein Fokus auf patientenbezogene Therapieziele gelegt, zu denen z. B. Symptomkontrolle, Lebensqualität, psychische Gesundheit, Mobilität, Autonomie und soziale Inklusion gehören.

In einigen Fällen ist der nächste, oft zunehmend verzweifelte Versuch einer Heilung nicht mehr die absolute Priorität – und ein Patient entscheidet sich für eine palliativmedizinische Behandlung als die für ihn richtige Versorgung. Zentrale Therapieziele sind hier Kontrolle und Linderung der für den Patienten belastenden Symptome, z. B. Schmerzen, Atemnot, Übelkeit, Müdigkeit oder Angst. [9]

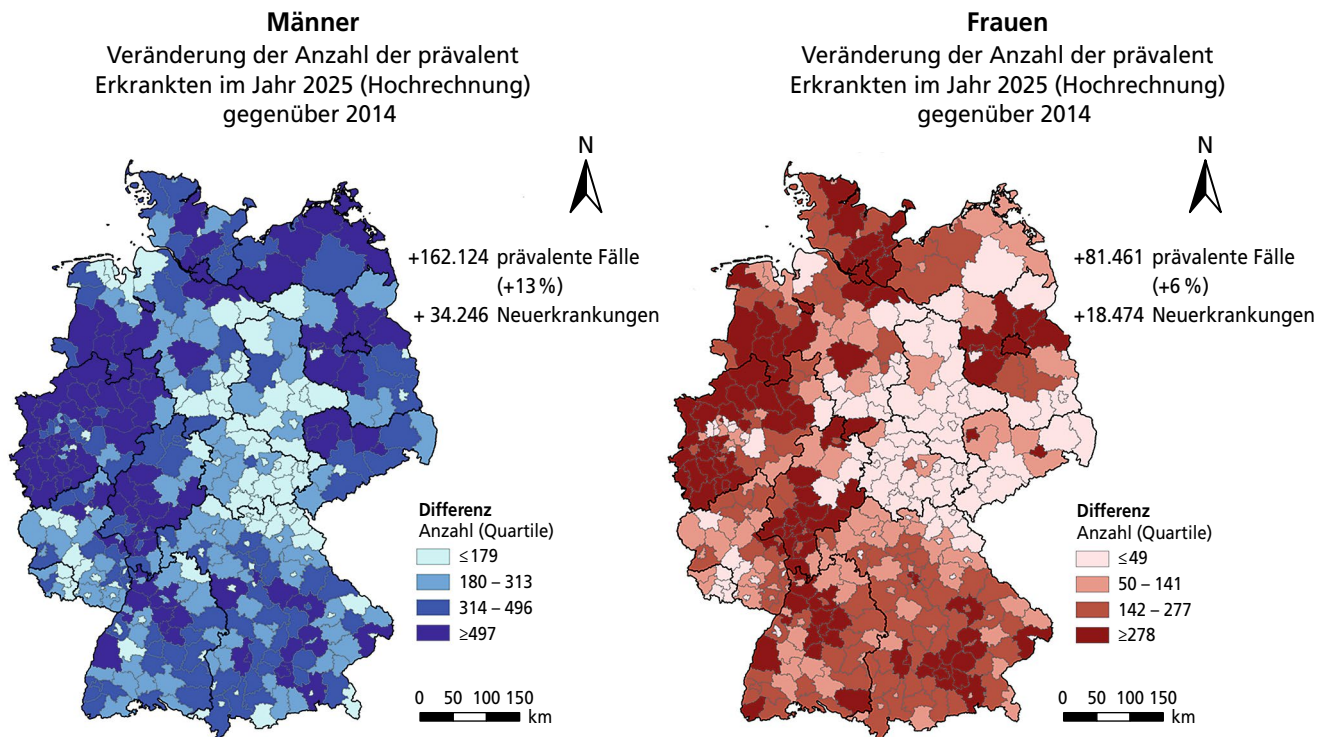
Für alle diese Optionen ist eine ausreichende Evidenzbasis erforderlich – die in vielen Fällen nicht in klassischen randomisierten Studien gewonnen werden kann. Zu klein die Gruppengrößen, zu selektiv die therapiebestimmenden Parameter, zu subjektiv die Bewertung der prioritä-

ren Outcomes. Zunehmend wird auch der Zeitfaktor zum Problem- für einige neue Therapieformen gibt es überzeugende präklinische Ergebnisse, klare biologische Konzepte und beeindruckende Wirkstärke in Einzelfällen. Hier muss das Methodenarsenal erweitert werden – zu den RCT treten prospektive registerbasierte RCT, prospektive Registerstudien und anwendungsbegleitende Datenerhebung.

Diese zunehmende Diversifizierung, die Einbeziehung zahlreicher Determinanten aus ganz verschiedenen klinischen, psychologischen und sozialen Bereichen stellt die beste verfügbare Evidenz ins Zentrum des Interesses.

Fundierte methodische Kompetenzen, möglichst vollständige Erfassung und optimale Kontrolle von Confoundern und anderen Störgrößen, bestmögliche Abschätzung der Unsicherheitsbereiche, konsequente Berücksichtigung von Limitationen in den verwendeten Daten bei der Analyse und auf dieser Basis wissenschaftliche Synthese und

Änderungen in der Prävalenz von Krebserkrankungen (ICD-10 C00-C97 ohne C44) zwischen 2014 und 2025



Datenquelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD); Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Statistische Landesämter; GeoBasis-DE/BKG 2014

Quelle: Gebauer A et al. Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartung für häufige Krebserkrankungen Auswirkungen auf die Versorgung. Berlin: DGHO e.V.; 2019. Serie: Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Volume: 14



Abbildung 2: Nach einer Analyse im Auftrag der DGHO werden im Jahr 2025 etwa 523.000 Menschen neu an Krebs erkranken. Das sind 52.000 Fälle mehr als noch im Jahr 2014.

rationale Bewertung sind gefragt – alles Domänen der Versorgungsforschung.

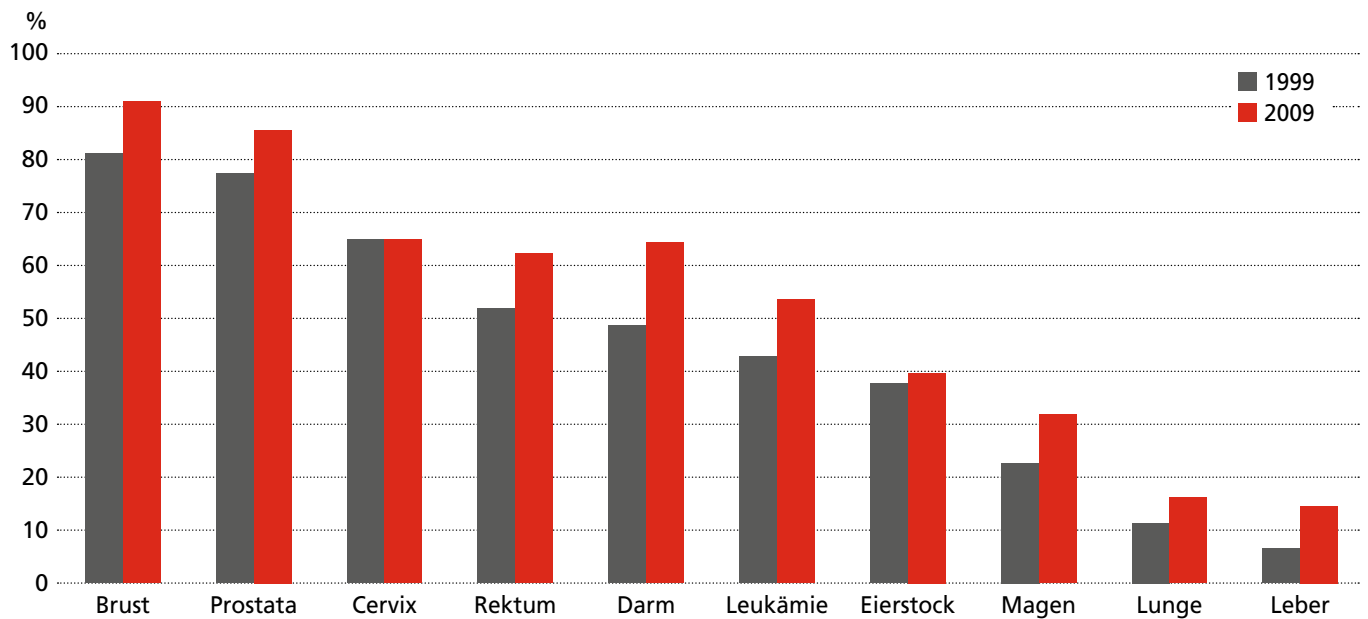
Klinische Studien versus Versorgungsforschung?

Durch die große Variation hinsichtlich Alter und Morbidität in den Patientengruppen mit Krebserkrankungen sowie die Relevanz individueller Therapieziele, sind klassische klinische Studien häufig nicht als alleinige Evidenzquelle für die Messung von Therapieerfolgen geeignet. In klinischen Studien wird in den meisten Fällen die Wirksamkeit von zytostatischen Schemata oder strahlentherapeutischen Konzepten in Bezug auf das Gesamtüberleben und andere, objektiv messbare Endpunkte untersucht. Patienten-relevante Outcomes (z. B. Lebensqualität, subjektive Symptomlast, Einschränkungen der Autonomie, Mobilität und der sozialen Inklusion) werden meist nicht erhoben.

Durch die häufig strikten Ein- und Ausschlusskriterien sind die Patienten in klinischen Studien oft nicht repräsentativ für die Patientengruppe, für die ihre Ergebnisse später eingesetzt werden. Oft werden z. B. ältere Patienten und Patienten mit Komorbiditäten von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse nur eingeschränkt in die reale Welt übertragbar sind (limitierte externe Validität).

Die Implementation von RCT bei wichtigen therapeutischen Fragen kann problematisch sein. Ein Beispiel ist eine Studie, in der das „Small molecule“ Imatinib, ein Kinasehemmer, der spezifisch für Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML) entwickelt wurde, die langfristige Prognose für diese Patienten verbessert. Imatinib war in 2001 auf der Basis von positiven Phase-2-Studien zugelassen worden. In der hier beschriebenen Studie sollte das langfristige Überleben der Patienten unter Imatinib im

Fünf-Jahresüberlebensraten nach Krebsart für Deutschland in 1999 und 2009



Quelle: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018 <https://ourworldindata.org/cancer> (angepasst)



Abbildung 3: Durch frühere Erkennung und bessere Therapien leben immer mehr Menschen länger mit ihrer Erkrankung. 2025 werden in Deutschland voraussichtlich mehr als 2,9 Millionen Menschen mit einer Krebserkrankung leben.

Vergleich zu der bis dahin üblichen Medikamentenkombination Interferon Alfa plus Cytarabin untersucht werden. Zwischenergebnisse der Phase-3-Studie zeigten dann aber bereits früh sehr gute Ergebnisse des neuen Medikaments in Bezug auf die Progression der CML.

Die Folge für die Untersuchung der langfristigen Prognose war, dass 65 Prozent der Patienten der Kontrollgruppe von Interferon Alfa plus Cytarabin auf Imatinib wechselten und in der Folge eine Auswertung im Gruppenvergleich nicht mehr möglich war. [10] In einer weiteren Studie wurde das Überleben der Patienten dann verglichen mit historischen Kontrollen (vor Zulassung von Imatinib). Hier zeigte sich, dass das Überleben der Patienten unter Imatinib im Vergleich zu den früheren Therapieregimen sehr deutlich besser war. [11] Dieses Beispiel belegt, dass unter spezifischen Studienbedingungen von der RCT-Anforderung abgewichen werden muss und andere Studiendesigns und Datengrundlagen herangezogen werden können.

Versorgungsforschung in der Onkologie

Eine weitere Domäne der Versorgungsforschung ist die Analyse der Wirksamkeit von systemischen Interventionen.

Ein Beispiel in der Onkologie ist ein Vergleich der Versorgung von Darmkrebspatienten in zertifizierten Zentren im Vergleich zu nicht zertifizierten Kliniken auf der Basis von Daten der gesetzlichen Krankenkassen. Mit den Daten von 6186 Patienten mit neu aufgetretenem Kolonkarzinom, die eine Operation erhielten, konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die in zertifizierten Zentren behandelt werden (34,3 Prozent der Patienten), eine bessere Prognose bezüglich der Überlebensrate haben sowie bei ihnen weniger operative Nachbehandlungen und Komplikationen auftreten. [12]

Auch in der Versorgungsforschung können prospektive, randomisierte Studien aufgelegt werden. Ein Beispiel ist die gezielte Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit einem Kolonkarzinom. Hier wurde ein Therapiepfad entwickelt, in dem verschiedene Dimensionen der Lebensqualität mit jeweils einer gezielten Therapie (Psychotherapie, soziale Unterstützung, Ernährungsberatung, Stomaversorgung, körperliche Aktivität, Physiotherapie, Schmerztherapie) angesprochen wurden. Insgesamt 220 Patienten wurden randomisiert (Interventionsgruppe: strukturierter Therapiepfad; Vergleichsgruppe: Therapie nach den aktuellen Leitlinien). Endpunkt der Studie war der Bedarf an Thera-

Berechenbarkeit der Qualitätsindikatoren der onkologischen S3-Leitlinien aus den Variablen des Basisdatensatzes der klinischen Krebsregister in Deutschland

	Anzahl Qualitätsindikatoren	Anteil berechenbar mit dem Basisdatensatz der ADT/GEKID (in %)
Chronisch lymphatische Leukämie	4	25
Endometriumkarzinom	4	75
Exokrines Pankreaskarzinom	5	100
Harnblasenkarzinom	12	42
Hepatozelluläres Karzinom	7	71
Hodgkin Karzinom	9	44
Kolorektales Karzinom	11	73
Lungenkarzinom	8	50
Magenkarzinom	13	62
Malignes Melanom der Haut	9	44
Mammakarzinom	10	90
Mundhöhlenkarzinom	10	10
Nierenzellkarzinom	9	44
Ösophaguskarzinom	11	45
Ovarialkarzinom	10	50
Prostatakarzinom	10	70
Zervixkarzinom	9	56
Gesamt	151	54

Quelle: Eigene Darstellung nach Gebauer A, et al. Berechenbarkeit der Qualitätsindikatoren der onkologischen S3-Leitlinien mit dem ADT/GEKID-Basisdatensatz und seiner Zusatzmodule. Das Gesundheitswesen. 2020; 82(08/09): 710-715.



Tabelle 1: Die Zielsetzungen von Registern sind vielfältig. Beispiele sind die Schaffung von Grundlagen für epidemiologische Analysen, die Evaluation von Behandlungsqualität oder das Monitoring der Implementierung von Behandlungskonzepten oder Leitlinien.

pie in mindestens einer der 13 definierten Dimensionen der Lebensqualität. Das Ergebnis nach zwölf Monaten war eine signifikante Verringerung von behandlungsbedürftigen Einschränkungen der Lebensqualität in der Interventionsgruppe.[13]

Klinische Krebsregister

Mit Registern können Daten zu bestimmten Erkrankungen, Patientengruppen oder Medikamenten prospektiv und standardisiert erhoben werden. Die Zielsetzungen von Registern sind vielfältig, Beispiele sind die Schaffung von Grundlagen für epidemiologische Analysen, die Evaluation von Behandlungsqualität, die Unterstützung klinischer

Forschung und das Monitoring der Implementierung von Behandlungskonzepten oder Leitlinien. [14] (Tab. 1).

Auf der Basis von Registern kann z. B. die Wirksamkeit von Medikamenten, die in klinischen Studien nachgewiesen wurde, unter realen Versorgungsbedingungen untersucht werden. Register können dadurch Hinweise auf Einschränkungen der externen Validität der Ergebnisse aus RCT liefern.

Im Rahmen des Nationalen Krebsplans werden seit 2008 die verschiedenen Aktivitäten und Ziele der an der Krebsbekämpfung beteiligten Akteure aufeinander abgestimmt, um eine Verbesserung der Versorgung von Krebspatienten in Deutschland zu erreichen. Zentrale Aktivitäten des Nationalen Krebsplans waren die Weiterentwicklung

der organisierten Krebsfrüherkennung und der Aufbau klinischen Krebsregister zur Sicherung und Verbesserung der Behandlungsqualität von Krebserkrankungen [15]. Im Jahr 2013 trat als Konsequenz des Nationalen Krebsplans das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) in Kraft.

Im Rahmen des KFRG wurden durch alle Bundesländer flächendeckend bevölkerungsbezogene klinische Krebsregister eingerichtet. In den klinischen Krebsregistern werden umfassende Daten zur Diagnostik und Behandlung bei Krebspatienten erfaßt. Es wurde ein einheitlicher onkologischer Basisdatensatz erarbeitet, der eine weitgehend standardisierte Krebsregistrierung in allen Bundesländern ermöglicht. Die Landeskrebsregister führen sowohl ein Behandlungsort- als auch ein Wohnortregister, implementierten einen registerübergreifenden Datenaustausch, einen systematischen Follow-up über jährliche Nachsorgemeldungen sowie regelmäßige Vitalstatus-Aktualisierungen auf der Basis der Daten der Einwohnermeldeämter der Länder.

Auf der Basis einer Meldepflicht aller an der onkologischen Diagnostik und Therapie Beteiligten erfassen die klinischen Krebsregister individuelle Behandlungsverläufe über alle Therapie-Modalitäten (Chirurgie, Chemotherapie, Radiotherapie) einschließlich Therapieabbrüche, Therapieergebnisse, Zweit- und weitere Therapien, das Auftreten von Rezidiven und das Überleben der Patienten.

Mit den flächendeckend und bevölkerungsbezogen vorhandenen und umfassenden Daten zu Krebserkrankungen bilden die klinischen Krebsregister eine wichtige Grundlage für die onkologische Versorgungsforschung.

Ein Beispiel für eine Studie auf dieser Basis ist eine Studie der German Cancer Registry Group. Hier wurden die Entwicklung und die Ergebnisqualität der Therapie kolorektaler Lebermetastasen in einer bundesweiten Analyse bei 30.838 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom UICC Stadium IV(2) untersucht. Die Studie zeigte, dass Lebermetastasen zunehmend operativ entfernt werden (von 10,5 Prozent im Jahr 2000 auf 14,7 Prozent in 2014 für die primäre Lebermetastasen-Resektion und von 1,5 Prozent auf 6,5 Prozent für eine sekundäre Operation nach vorangegangener Chemotherapie). Es zeigte sich eine höhere Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, sowohl für die primäre (32 Prozent) als auch für die sekundäre Lebermetastasen-Resektion (44 Prozent) im Vergleich zur Chemotherapie. [16,17]

Ein zweites Beispiel für Versorgungsforschung auf der Basis von Krebsregisterdaten ist ein Geschlechtervergleich

von klinischen, histopathologischen, therapeutischen und prognostischen Faktoren bei Darmkrebspatienten. Für die retrospektive Analyse wurden 185.967 Patienten mit der Diagnose Dickdarmkrebs zwischen 2000 und 2016 eingeschlossen (davon 46,1 Prozent Frauen). Hierfür wurden Daten aus 30 klinischen Krebsregistern in Deutschland genutzt. Der Anteil an Frauen, die bei der Erstdiagnose hochbetagt war, war mit 27,3 Prozent deutlich höher als bei Männern (15,6 Prozent). Frauen hatten auch ein höheres Tumorgrading und ein höheres UICC-Stadium bei der Erstdiagnose. Gleichzeitig hatten Frauen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, obwohl Frauen weniger häufig eine Chemotherapie erhielten. Schlussfolgerung der Autoren ist, dass das Geschlecht ein Schlüsselfaktor sowohl bei der Diagnose als auch bei der Behandlung von Dickdarmkrebs ist. Geschlechtsspezifische Diagnoseinstrumente könnten zu einer früheren Diagnose von Dickdarmkrebs bei Frauen führen, und es sollten Möglichkeiten zur Erhöhung der Chemotherapierate bei Frauen geprüft werden. [18]

Seit ihrer Gründung etablieren sich klinische Krebsregister zunehmend als wichtige Ressource für die bevölkerungsbezogene onkologische Forschung. Neben originären Registerstudien können Register auch für die Bildung von bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppen verwendet werden, die in vielen Interventions- und Implementierungsstudien gebraucht werden.

Ein Beispiel ist DigiNet, ein neues Projekt im Innovationsfonds des G-BA. In DigiNet werden personalisierte Therapien bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen in mehreren deutschen Regionen implementiert und hinsichtlich ihrer Wirkung für die betroffenen Patientengruppen evaluiert. Durch die regionale Implementierung in Zentren und die zunehmende Anwendung dieser Therapieformen auch außerhalb von Studien ist eine Randomisierung der Patienten in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne personalisierte Therapie sowohl aus organisatorischen als auch aus methodischen Gründen (zu erwarten sind erhebliche Spillover-Effekte) nicht möglich. Die Nutzung von Daten aus Krebsregistern zur Bildung einer Kontrollgruppe bietet hier eine gute Alternative.

Weitere Register

Außer den klinischen Krebsregistern gibt es weitere onkologische Register, die sich auf spezifische Patientengruppen oder Entitäten oder Therapien fokussieren. Das Deutsche

Kinderkrebsregister wurde in 1980 an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gegründet. Es erfasst Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 18 Jahre) flächendeckend für ganz Deutschland, die Vollständigkeit beträgt etwa 95 Prozent. Die Daten des Kinderkrebsregisters dienen seit vielen Jahren als Grundlage für Therapieoptimierungsstudien und Langzeit Follow-ups, für Fragen der Qualitätssicherung und für epidemiologische Analysen. [19, 20]

CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) ist ein Register zur Erfassung der Behandlungsrealität von PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium II-IV) oder kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium I-IV) mit einem Fokus auf molekulargenetischen Biomarkern. In CRISP werden auch Daten zur Lebensqualität der Patienten, Angst, Depression sowie zur Kommunikation zwischen Patienten und Behandlern systematisch erhoben. [21]

Können Register für die Zulassung von Medikamenten genutzt werden?

In klassischen klinischen Studien mit einem RCT-Design wird in den meisten Fällen die Wirksamkeit von Medikamenten in einer selektierten Gruppe von Patienten untersucht, die nicht vollumfänglich die tatsächliche Patientengruppe abbildet. Die Wirksamkeit in der realen Versorgung, Patient-Reported Outcomes (z.B. Lebensqualität) und Langzeitbeobachtungen von Nebenwirkungen und Komplikationen, können auf der Basis von Registern geprüft werden. Klinische Studien und Versorgungsstudien auf der Basis von Registern können sich bei der Gesamtbetrachtung von Fragen der Medikamentenzulassung also hervorragend ergänzen. [22]

In 2019 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V“ herausgegeben. [23] Die Nutzenbewertung nach Paragraph 35a SGB V sieht vor, dass für alle neu zugelassenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sofort nach Markteintritt eine (Zusatz-) Nutzenbewertung durchgeführt wird (Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG)). Die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung sind entscheidend für die Höhe der Ver-

gütung, die von der gesetzlichen Krankenversicherung für das neue Medikament gezahlt wird. Die Autoren des Rapid Report beschreiben, unter welchen Bedingungen der zusätzliche Nutzen eines Medikaments nach der Zulassung auf der Basis von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen untersucht werden kann. Für die Nutzenbewertung sind auch versorgungsnah erhobene Daten relevant. Das Studiendesign der Untersuchung für die Nutzenbewertung ist abhängig von der Fragestellung. Für bestimmte Fragestellungen (z. B. die Beschreibung des Versorgungsgeschehens, Charakterisierung der Patientenpopulation) sind Register sehr geeignete Instrumente, diese zu beantworten. Effekte einer Intervention werden dagegen vorzugsweise in kontrollierten Studien ermittelt. [23] Mit diesem Rapid Report des IQWiG können gut geführte Register jetzt neben klinischen Studien für die Nutzenbewertung von Medikamenten herangezogen werden – ein Durchbruch für die Registerforschung.

Schlussfolgerung und Perspektive

Versorgungsforschung in der Onkologie ist sowohl besonders wichtig, als auch anspruchsvoll und oft schwierig. Für eine qualitativ hochwertige Behandlung von Krebspatienten braucht es sowohl wirksame onkologische Therapien als auch Therapiemöglichkeiten für psychische Aspekte, für die Verbesserung der Ernährungssituation, zur Schmerzlinderung und Symptomkontrolle. Belastbare Evidenz zur Bewertung des gesamten Therapiekomplexes kann nur auf der Basis unterschiedlicher Datenquellen und mit für die Beantwortung der spezifischen Fragestellung geeigneten Forschungsdesigns gesammelt werden, das gilt in gleicher Weise für klinische Studien wie für Studien der Versorgungsforschung. Dafür braucht es vielfältige, intensive und vertrauensvolle Kooperationen zwischen Akteuren des Gesundheitssystems und der Forschung.

Patienten-, entitätenspezifische und therapiebezogene Register können klinische Krebsregister klug ergänzen. Wichtig ist, dass keine doppelten Prozesse, z. B. mehrfache Meldungen durch die Behandler notwendig sind. Spezialregister müssen Melder der klinischen Krebsregister werden dürfen. Klinische Krebsregister sollen onkologische Zentren unterstützen dürfen, dazu müssen auch zusätzliche, spezifische Variablen erhoben und gespeichert werden dürfen.

Krebsregister müssen auch unmittelbar die onkologische Forschung unterstützen dürfen, z. B. durch Langzeit-Follow-up-Erhebungen nach klinischen Studien und

auch durch die Möglichkeit, geeignete Patienten über laufende und geplante Studien zu informieren, so dass diese die Möglichkeit erhalten, eingeschlossen zu werden. Die Nutzung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (Sekundärdaten) kann wertvolle Evidenz generieren bspw. zur Inanspruchnahme von bestimmten Behandlungen und zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Das zukünftige Datenportal mit einem erweitertem Sekundärdatensatz beim BfArM kann den Zugang zu diesen Daten für Forscher erheblich verbessern.

Die Rückkehr zu einer Datenschutzpraxis, die die Interessen der betroffenen Patienten an der onkologischen Forschung angemessen berücksichtigt, eine abgewogene Umsetzung der Ethikstandards, die qualitativ hochwertige Forschung ermöglicht und verbindliche Regelungen für solche Verknüpfungen würden die dringend benötigte Versorgungsforschung in der Onkologie unterstützen und deren Anwendungsmöglichkeiten weiter verbessern.

E-Mail-Kontakt: wolfgang.hoffmann@uni-greifswald.de

Literatur

- Gebauer A, Stentzel U, van den Berg N, Hoffmann W. Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartung für häufige Krebserkrankungen Auswirkungen auf die Versorgung. Berlin: DGHO e.V.; 2019. 88 p. Serie: Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Volume: 14.
- www.krebsinformationsdienst.de (Access: 10.2.2021).
- Michels S, Wolf J. Therapie im Stadium IV des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Treibermutation. *Der Onkologe*. 24, 983–991(2018).
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Ramalingam SS, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.
- Kron A et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *J. Ann Oncol*. 2018;29(10):2068-2075.
- Duruiseaux M et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.
- Michels S et al. Genomic Profiling Identifies Outcome-Relevant Mechanisms of Innate and Acquired Resistance to Third-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *JCO Precision Medicine*. 2019. DOI: 10.1200/PO.18.00210.
- Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.0 – Mai 2015. Online unter http://leitlinienprogramm.onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Palliativmedizin_Langversion_1.0.pdf.
- Hochhaus A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
- Garcia-Manero G, et al. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):437-57.
- Trautmann F et al. Evidence-based quality standards improve prognosis in colon cancer care. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Sep;44(9):1324-1330.
- Klinkhammer-Schalke M et al. Diagnosing deficits in quality of life and providing tailored therapeutic options: Results of a randomised trial in 220 patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2020 May;130:102-113.
- Stausberg J et al. Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019. *Gesundheitswesen*. 2020 Mar;82(3):e39-e66.
- Bundesgesundheitsministerium: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan.html>.
- Katalinic A et al. Das Krebsregister als Forschungsinstrument. In: Stegmaier C et al. (Hrsg.) *Das Manual der Krebsregistrierung*. 2019; W. Zuckschwerdt Verlag, Germering/München.
- German Cancer registry group: bundesweite onkologische Qualitätskonferenz, www.tumorzentren.de, 2014.
- Schmuck R et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Feb;405(1):71-80.
- Deutsches Kinderkrebsregister: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ueber-uns/uebersicht.html>. Access: 28. Februar 2021.
- Kinderkrebsinfo.de: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/zentrale_einrichtungen/zentrale_register/kinderkrebsregister/index_ger.html. Access: 28. Februar 2021.
- Paul-Ehrlich Institut: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0301-0400/0356.html>. Access: 28. Februar 2021.
- Klinkhammer-Schalke M et al. Manual für Methoden und Nutzung versorgungsnaher Daten zur Wissensgenerierung. *Gesundheitswesen* 2020; 82: 716–722.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Köln, 2019.

.....

PROF. DR. WOLFGANG HOFFMANN

.....



Wolfgang Hoffmann ist Leiter der Abteilung Versorgungsepidemiologie und Community Health und Geschäftsführender Direktor des Instituts für Community Medicine an der Universitätsmedizin Greifswald. Seit 2017 ist er Leiter der Zentralstelle des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern.



Seit 2012 ist er Sprecher des Standortes Rostock/Greifswald des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen. 1995 erwarb er den Master of Public Health in Epidemiology an der University of North Carolina. 2002 wurde er auf eine Stiftungsprofessur des BMBF und zwei Jahre später auf eine ordentliche Professur für Versorgungsepidemiologie und Community Health an der Universitätsmedizin Greifswald berufen.

.....

PROF. DR. NEELTJE VAN DEN BERG

.....



Neeltje van den Berg ist Versorgungsepidemiologin und Geografin. Seit 2005 ist sie als Wissenschaftlerin am Institut für Community Medicine, Abt. Versorgungsepidemiologie und Community Health der Universitätsmedizin Greifswald tätig. Seit 2011 ist sie dort Stellvertreterin der Abteilungsleitung.



Sie leitet den Forschungsbereich Innovative Versorgungskonzepte und Regionale Versorgung und den Integrierten Funktionsbereich Telemedizin (IFT). Ihre Forschungsschwerpunkte sind regionale Versorgung, bevölkerungsbezogene Interventionen, geografische Analysen, die Entwicklung, Implementierung und Evaluation von innovativen Versorgungskonzepten sowie telemedizinische Projekte und eHealth.