

Studienprotokoll

**„Prostate Cancer Outcomes – Compare & Reduce Variation in DKG-
zertifizierten Prostatakrebszentren“**

Kurztitel: PCO-D



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. | Deutsches Datenkoordinierungszentrum | 5 |
| 2.2.2. | Vertreter Patientenselbsthilfe..... | 5 |
| 2.2.3. | Teilnehmende Kliniken (DKG-zertifizierte Prostatakrebszentren) mit Ansprechpartnern (Stand: 08.09.2016) | 5 |
| 2.3. | Projektförderer..... | 7 |
| 2.4. | Wissenschaftlicher Beirat..... | 7 |
| 3. | Rationale..... | 8 |
| 3.1. | Hintergrund und Stand der Forschung..... | 8 |
| 3.2. | DKG-Zertifizierungssystem: Kennzahlenerhebung und Patient-Reported Outcomes (PROs) | 9 |
| 3.3. | „Prostate Cancer Outcomes Study - Compare and Reduce Variation“ – internationaler Vergleich von Behandlung und 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 | 12 |
| 5.1. | Studiendesign | 12 |
| 5.2. | Patienten | 13 |
| 5.3. | Fallzahl..... | 13 |
| 5.4. | Aufklärung der Patienten über die Studie und Einwilligung | 13 |
| 5.5. | Messzeitpunkte | 14 |
| 5.6. | Endpunkte | 14 |
| 5.7.1. | Lebensqualität | 14 |
| 5.7.2. | Überleben..... | 15 |
| 5.7.3. | Umgang mit fehlenden Werten..... | 16 |
| 5.8. | Formative Evaluation..... | 16 |

| | |
|--|----|
| 5.9. Individueller Studienablauf | 16 |
| 5.10. Dauer der Studie, Abbruchkriterien | 18 |
| 6. Unerwünschte Ereignisse | 18 |
| 7. Datenmanagement..... | 19 |
| 7.1. Datenerhebung..... | 19 |
| 7.2. Datentransfer für das internationale Vergleichsprojekt | 22 |
| 7.3. Qualitätssicherung..... | 22 |
| 7.4. Datenspeicherung und Datenschutz | 22 |
| 8. Ethische und rechtliche Aspekte | 23 |
| 9. Literaturverzeichnis..... | 24 |
| Anhang 1: Information und Einverständniserklärung | 27 |
| Anhang 2: Fragebogen -- EPIC-26 und ergänzende Items sowie Items zur Soziodemographie DRV- Bund | 29 |
| Anhang 3: Datenfelder OncoBox..... | 31 |
| Anhang 4: ICHOM Standard Set Localized Prostate Cancer Data Collection Reference Guide | 33 |
| Anhang 5: Internationales Studienprotokoll - Prostate Cancer Outcomes Global Initiative to Compare and Reduce Variation ("PCO-CRV") | 35 |
| Anhang 6: Scoring Manual EPIC-26 | 37 |

1. Abstract und Registrierungsnummer

1.1. Kurzfassung

Hintergrund: Der Erfassung der Ergebnisqualität über das Überleben hinaus kommt beim Prostatakrebs eine besondere Bedeutung zu, da die vier am häufigsten zur Anwendung kommenden Behandlungsstrategien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, LDR- oder HDR-Brachytherapie, Active Surveillance) jeweils spezifische Nebenwirkungsmuster haben, die ihrerseits erheblich mit Versorgern und Patienten-/Erkrankungsmerkmalen kovariieren. Zahlreiche Beobachtungsstudien haben in der Vergangenheit Vor- und Nachteile der verschiedenen Strategien in Bezug auf das Überleben und auf die bedeutendsten körperlichen Nebenwirkungen Inkontinenz, erektile Dysfunktion und Darmprobleme sowie Unterschiede zwischen Behandlern untersucht. Zur Komplexität der Bewertung des Behandlungsergebnisses tragen neben den körperlichen zudem die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen bei, etwa die Angst vor einem Fortschreiten / eines Wiederauftretens der Erkrankung oder der Verringerung der Teilhabe am öffentlichen Leben.

Ziele der Studie: Primärziel des hier beschriebenen Projekts ist der Vergleich der Ergebnisqualität (patientenberichtet und klinisch) in den teilnehmenden, nach den Anforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Prostatakrebszentren untereinander und - im zweiten Schritt - mit internationalen Vergleichszentren. Sekundäres Ziel der Studie ist die Prüfung der gewählten (und in dieser Form neuen) Methode auf potenzielle Fallstricke bei Patienteneinschluss und Repräsentativität, bei der Anwenderfreundlichkeit des Befragungstools sowie beim Datenlinkage (formative Methodenevaluation).

Methoden: In dieser multizentrischen Beobachtungsstudie mit konsekutiver Vollerhebung der Studienpopulation werden Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom prätherapeutisch und regelmäßig posttherapeutisch (Follow-Up bis 10 Jahre) mit einheitlichen Instrumenten befragt. Die Befragungsdaten werden mit den von den Zentren erhobenen klinischen Merkmalen verknüpft. Ergänzend werden Merkmale der Zentren erfasst. Die statistische Auswertung erfolgt mit den gängigen deskriptiven und (mehrebenen-)regressionsanalytischen Verfahren. Der Ergebnisvergleich erfolgt Casemix-adjustiert.

Erwartete Ergebnisse: Es sollen Aussagen zur Versorgungsqualität in Prostatakrebszentren unter Berücksichtigung der Patientenperspektive getroffen und ggf. bestehende regionale/krankenhausbezogene Unterschiede erkannt werden. Aus den Ergebnissen werden Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung in zertifizierten Zentren abgeleitet. Es wird erwartet, dass die Unterschiede in der Ergebnisqualität über die Zeit abnehmen, weil in schwächeren Zentren eingeleitete Maß-

nahmen greifen. Zudem werden Möglichkeiten der Ableitung individueller Maßnahmen bei schlechter Lebensqualität aufgezeigt.

1.2. Registrierungsnummer

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS): DRKS00010774, erfasst am 28.06.2016

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., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin, +49 (0)30 322 93 29-47). Für die Koordination der Datenerhebung ist das deutsche Datenkoordinierungszentrum verantwortlich (2.2.1.). Für die Datenerhebung und anonymisierte Weiterleitung der Daten ist jede teilnehmende Klinik (2.2.3.) verantwortlich. Die Patienten werden vertreten durch den Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. (BPS) (2.2.2.).

2.2. Beteiligte Institutionen mit verantwortlichem Leiter/Mitarbeiter

2.2.1. Deutsches Datenkoordinierungszentrum

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, Systemverantwortung Prostatakrebszentren.

2.2.2. Vertreter Patientenselbsthilfe

Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, D-53111 Bonn, 0228 33889 – 500, Günter Feick, Ernst-Günther Carl

2.2.3. Teilnehmende Kliniken (DKG-zertifizierte Prostatakrebszentren) mit Ansprechpartnern (Stand: 08.09.2016)

1. Prostatakarzinomzentrum Straubing, St. Elisabethstr. 23, 94315 Straubing, Dr. med. Christian Gilfrich
2. Prostatakarzinomzentrum Sindelfingen, Arthur-Gruber-Str. 70, 71065 Sindelfingen, Prof. Dr. med. Thomas Knoll

3. Prostatakrebszentrum Oberhausen/Niederrhein, Steinbrinkstraße 96a, 46156 Oberhausen, Dr. med. Franz Kaiser
4. Interdisziplinäres Prostatakarzinomzentrum AMEOS Klinikum Haldensleben, Kiefholzstraße 27, 39340 Haldensleben, Prof. Dr. med. Frank Reiher
5. Martini-Klinik, Prostate Cancer Center Hamburg, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Dr. med. Burkhard Beyer
6. Prostatazentrum Wolfsburg, Sauerbruchstraße 7, 38440 Wolfsburg, Reinhard Hofmann, Arzt
7. Prostatakrebszentrum Ludwigsburg, Posilipostraße 4, 71640 Ludwigsburg, Dr. med. Bastian Müller
8. Prostatakarzinom-Zentrum Trier, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Nordallee 1, 54292 Trier, Dr. med. Claus Luxemburger
9. Prostatakrebszentrum Vinzenzkrankenhaus Hannover, Lange Feld Straße 31, 30559 Hannover, Dr. med. Martin Burmester
10. Prostatakrebszentrum Universitätsklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
11. HELIOS Prostate Cancer Center Erfurt, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, Prof. Dr. med. Thomas Steiner
12. Universitätsprostatakrebszentrum Bern, Inselspital, Freiburgstraße 4, 3010 Bern, Schweiz, Prof. Dr. med. Martin Spahn
13. Prostatakarzinomzentrum Rostock, Ernst-Heidemann-Straße 6, 18057 Rostock, Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg
14. Prostatakarzinomzentrum Hegau-Bodensee Singen, Virchowstraße 10, 78224 Singen, Dr. med. Jens Tonhauser
15. Tübinger Prostatakrebszentrum Eberhard-Karls-Universität, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl
16. Universitäts-Prostatakrebszentrum Erlangen, Rathsbergerstr. 57, 91054 Erlangen, PD Dr. med. Bastian Keck
17. Prostatakarzinomzentrum Ulm, Universitätsklinik Ulm, Prittwitzstraße 43, 89075 Ulm, Dipl.-Dok. Saha Dedic
18. Prostatakarzinomzentrum am Universitätsklinikum Münster, Niels-Stensen-Str. 12, 48149 Münster, Prof. Dr. med. Axel Semjonow
19. Prostatakarzinomzentrum im Brüderkrankenhaus St. Josef Paderborn, Husener Straße 46, Dr. med. Andreas Kutta
20. Prostatakarzinomzentrum Klinikum Gütersloh, Reckenberger Straße 19, 33332 Gütersloh, PD Dr. med. Rüdiger Kläm

21. Prostatakrebszentrum Dortmund-Ost, Klinikum Westfalen GmbH, Klinik für Urologie, Am Knappschafts Krankenhaus 1, 44309 Dortmund, Dr. med. Stefan Orth
22. Prostatakrebszentrum St. Antonius-Hospital Gronau, Möllenweg 22, 48599 Gronau, Dr. med. Gabriele Poppenburg
23. Prostatakarzinomzentrum Bielefeld, Schildescher Straße 6, 33611 Bielefeld, Prof. Dr. med. Jesco Pfitzenmaier

2.3. Projektförderer

Movember Foundation, Melbourne, AUS, Teilfinanzierung; Eigenmittel Deutsche Krebsgesellschaft e. V., OnkoZert, teilnehmende Zentren; Förderverein Hilfe bei Prostatakrebs (FHbP) zur Verwaltung der deutschen Mittel der Movember Foundation.

2.4. Wissenschaftlicher Beirat

Günter Carl, Förderverein Hilfe bei Prostatakrebs (FHbP), Bonn
Prof. Dr. Jan Fichtner, Evangelisches Klinikum Niederrhein, Oberhausen
Prof. Dr. Michael Fröhner, Universitätsklinikum Dresden
Prof. Dr. Hartwig Huland, Martini-Klinik Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. Thomas Wiegel, Universitätsklinikum Ulm

3. Rationale

3.1. Hintergrund und Stand der Forschung

Prostatakrebs ist bei Männern in Deutschland die häufigste Krebserkrankung mit geschätzten 65.830 erstmals diagnostizierten Patienten im Jahr 2010 [1]. 12.676 Menschen sterben pro Jahr in Deutschland an Prostatakrebs. Bei bis vor kurzem deutlich steigender und zuletzt stagnierender Inzidenz, deren Entwicklung zu einem erheblichen Teil auf die Anwendung des PSA-Tests zurückzuführen sein dürfte, ist die altersstandardisierte Sterberate rückläufig bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von derzeit 93 % [1]. Die höchste Neudiagnoserate besteht in Deutschland in der Gruppe der 70- bis 74-jährigen. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko beträgt 13,2 %, das Lebenszeitsterberisiko 3,3 % [1].

Der Ergebnisqualität über das Überleben hinaus kommt beim PCa eine besondere Bedeutung zu. Die vier am häufigsten zur Anwendung kommenden Behandlungsstrategien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, LDR- oder HDR-Brachytherapie, Active Surveillance) haben jeweils spezifische Nebenwirkungsmuster, die ihrerseits erheblich mit Versorgern und Patientenmerkmalen kovariieren [2,3]. Zahlreiche Beobachtungsstudien haben in der Vergangenheit Vor- und Nachteile der verschiedenen Strategien in Bezug auf das Überleben, aber auch auf die bedeutendsten körperlichen Nebenwirkungen Inkontinenz, Darmprobleme und erektile Dysfunktion untersucht (z. B. [4-7]). Zur Komplexität der Bewertung des Behandlungsergebnisses tragen zudem die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen bei, etwa die Angst vor einem Fortschreiten / eines Wiederauftretens der Erkrankung oder der Verringerung der Teilhabe am öffentlichen Leben [8]. Da eine grundsätzliche Überlegenheit einer über die anderen Behandlungsstrategien bislang nicht belegt ist, wurden verschiedentlich Anstrengungen unternommen, dies in randomisierten Studien zu prüfen. Hierzu zählt beispielsweise die PREFERE-Studie, die derzeit rekrutiert [9].

Insbesondere im Hinblick auf die Patientenorientierung ist die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) allgemein und speziell der erektilen Funktionsfähigkeit, von Darmproblemen oder der Harninkontinenz von erheblicher Bedeutung. Nicht nur können Analysen der LQ und daraus abgeleitete Maßnahmen zur Verbesserung von Versorgungsstrukturen und -prozessen beitragen [10,11], auch können sie zur Ableitung individuell patientenrelevanter Maßnahmen oder zum Vergleich von Leistungserbringern genutzt werden und im Zusammenspiel mit Struktur- und Prozessdaten Ursachen für Qualitätsunterschiede identifizieren helfen [12,13]. Therapiebegleitende, in die Routine implementierte und standardisierte LQ-Erhebungen sind hierfür allerdings notwendige Voraussetzung.

3.2. DKG-Zertifizierungssystem: Kennzahlenerhebung und Patient-Reported Outcomes (PROs)

In Deutschland steigt seit Einführung des Zertifizierungssystems der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) für Prostatakrebszentren im Jahr 2008 die Zahl der Patienten, die sich in diesen Zentren behandeln lassen [14,15]. Im Jahr 2013 waren dies 20.682 erstmalig erkrankte Patienten aus 94 Prostatakrebszentren, die im Median 155 Primärpatienten behandelten [14]. Um von der Deutschen Krebsgesellschaft als Zentrum (re-)zertifiziert zu werden, müssen die Zentren die im Erhebungsbogen formulierten fachlichen Anforderungen erfüllen [16]. Die dokumentierten Kennzahlen werden auf Vollständigkeit und Plausibilität getestet und für Benchmarkprozesse aufbereitet [14]. 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 OnkoZert entwickelten Onco-Box harmonisiert werden, so dass perspektivisch beispielsweise einheitlich das Gesamt- bzw. das erkrankungsfreie Überleben stratifiziert nach Behandlungsart oder behandelndem Zentrum bestimmt werden kann. Anders als die Dokumentation klinischer Strukturen, Prozesse und operationsunmittelbarer Ergebnisse (Revisionseingriffe, Wundinfektionen) findet eine systematische längsschnittliche Erfassung patientenberichteter Endpunkte (PROs) wie der LQ jedoch bislang nur in einzelnen Zentren statt [17].

3.3. „Prostate Cancer Outcomes Study - Compare and Reduce Variation“ – internationaler Vergleich von Behandlung und Ergebnisqualität

Idealerweise erfolgt die Erhebung der PROs prospektiv regelmäßig zur Abbildung der Lebensqualitätsentwicklung im Zeitverlauf und gemeinsam mit klinischen Indikatoren und weiteren Patientenmerkmalen, beispielsweise zur Soziodemografie. Dies dient in erster Linie der Casemix-Adjustierung zum faireren Vergleich der Versorger [18,19], zum anderen der Identifikation von in besonderer Weise betroffenen Patientengruppen [20]. Jüngst wurde aus der ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement)-Initiative heraus ein Set zur Abbildung patientenrelevanter Outcomes für Patienten mit lokalem Prostatakarzinom entwickelt, für das auch regelmäßige Wiederholungsmessungen über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren nach Diagnose oder Primärtherapie vorgeschlagen werden [21] (s. Anhang 4). Im Rahmen der von der Movember Foundation initiierten und geförderten „Prostate Cancer Outcomes Study - Compare and Reduce Variation“ soll dieser Datensatz einheitlich in Prostatakrebszentren verschiedener Länder (derzeit Australien, Österreich, Kanada, Deutschland, Schweiz, Irland, Italien, Spanien, UK, USA, Niederlande und Neuseeland) erhoben und miteinander verglichen werden. Das hier beschriebene Projekt ist die deutsche Teilstudie der Prostate Cancer Outcomes Study, deren Datenerhebung und große Teile der Auswertung unab-

hängig von dieser erfolgen. Die Übermittlung der anonymisierten Daten in einem weiteren Schritt ermöglicht dann den späteren Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Länder (s. Kap. 7.1. und Anhang 5).

Die Verknüpfung verschiedener prospektiver Datenquellen zum Vergleich von Leistungserbringern erfordert erhebliche Anstrengungen hinsichtlich Koordination und Datenschutz. Vereinzelt haben teilweise funktionierende Lösungen gefunden, beispielsweise die Zusammenführung der amerikanischen SEER- mit den CAHPS-Daten [22]. 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 beispielsweise für die Zusammenführung von Register-, Abrechnungs- und Patientenbefragungsdaten [23]. 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 [24-26]. 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 anonymisiert erfolgt.

3.4. Begründung für die Studie

Bislang herrscht ein Mangel an einheitlich erhobenen patientenberichteten und -relevanten Kennzahlen zum Vergleich der Ergebnisqualität verschiedener Versorger bei der Behandlung des lokal begrenzten PCa [27].¹ Das hier beschriebene Projekt ermöglicht diesen Vergleich und prüft zugleich, inwiefern die standardisierte Erfassung klinischer und patientenberichteter Ergebnisse in die Routine überführt werden kann. Den teilnehmenden Zentren wird damit ein Instrument an die Hand gegeben.

¹ Diese Studie bezieht sich auf das lokal begrenzte PCa, der Befund gilt aber von möglichen Ausnahmen abgesehen für (fast) alle onkologischen Erkrankungen.

ben, die Ergebnisqualität ihrer Patienten im Zeitverlauf zu verfolgen und mit derjenigen der Patienten aus anderen, deutschen und internationalen Zentren zu vergleichen. Zudem wird ihnen die Möglichkeit eröffnet individuelle Maßnahmen bei schlechter Lebensqualität abzuleiten [11].

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 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 – und möglichen auf dieser Grundlage veranlasste Interventionen bei schlechter Lebensqualität. Ein studienspezifischer Versicherungsschutz ist nicht vorgesehen.

3.6. Aufwandsentschädigung

Die teilnehmenden Patienten erhalten keine Aufwandsentschädigung.

4. Ziele der Studie

Primärziel des hier beschriebenen Projekts ist der Vergleich der Ergebnisqualität (PROs und klinische Outcomes) in den teilnehmenden DKG-zertifizierten Prostatakrebszentren bei gleichzeitiger Adjustierung für den Patientenmix [19]. Im zweiten Schritt soll die Ergebnisqualität in den DKG-zertifizierten Prostatakrebszentren mit derjenigen der internationalen Projektpartnern verglichen werden (s. Kapitel 7.1. und Anhang 5). Falls sich Unterschiede zwischen den Zentren zeigen, sollen diese durch Zentrums- (Strukturen, Prozesse) und Behandlungsmerkmale erklärt werden. Hierzu werden PROs prä- und posttherapeutisch und jährlich im Follow-Up erhoben und mit den Daten aus der Tumordokumentation/der ICHOM-Systematik und dem Zertifizierungssystem mittels des Tumordokumentationsharmonisierungstools OncoBox (sowie ggf. den strukturierten Qualitätsberichten) verknüpft. Die Verknüpfung von PROs und klinischen Daten erfolgt in den Kliniken. Die Übermittlung der Daten aus den Kliniken an OnkoZert/DKG erfolgt ohne Personenbezug wie in Kapitel 7 beschrieben. Aus den Ergebnissen sollen im Sinne des übergeordneten (internationalen) Projektziels „Compare and Reduce Variation“ Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung abgeleitet werden. Als Forschungsfrage formuliert ergibt sich somit für das Primärziel der Studie: „Zeigen sich Unterschiede in der Ergebnis-

qualität nach lokal begrenztem Prostatakarzinom zwischen DKG-zertifizierten Zentren, zwischen diesen und internationalen Institutionen und falls ja, lassen sich Struktur- und Prozessmerkmale identifizieren, die diese Unterschiede erklären?“

Sekundäres Ziel der Studie ist die Prüfung der gewählten (und in dieser Form neuen) Datenerhebungsmethode auf potenzielle Fallstricke bei Patienteneinschluss und Repräsentativität, bei der Anwenderfreundlichkeit des Befragungstools sowie beim Datenlinkage. Auf Grundlage der Auswertung dieser methodischen Daten (z. B. Variation und Determinanten der Ausschöpfungsquote) werden ggf. Maßnahmen zur Datenerhebungsoptimierung abgeleitet, um das Verfahren in die klinische Routine zu überführen. Die Studie ist damit inhaltlich bedeutsam und dient zugleich der formativen Evaluation. Durch den Vergleich mit den internationalen Partnern verfügen wir über Referenzgrößen für die Datenqualität. Ergänzend werden die patienten- und versorgerseitigen Kommentare und Nachfragen im Sinne einer User-Experience-Analyse dokumentiert und ausgewertet. Als Forschungsfrage formuliert ergibt sich somit für das Sekundärziel der Studie: „Wie gut eignet sich das vorgeschlagene Verfahren zur routinemäßigen, begleitenden Messung der Ergebnisqualität nach lokal begrenztem Prostatakarzinom und lassen sich Elemente mit Nachbesserungsbedarf identifizieren?“

5. Patienten und Methoden

5.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die mit Beginn 01.07.2016 (bis 30.06.2018, Fortsetzung beabsichtigt) alle die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten der teilnehmenden zertifizierten Zentren konsekutiv einschließt und bis zu zehn Jahre lang nachbefragt. Die Studie ist beschränkt auf DKG-zertifizierte Zentren, da dort bereits die notwendige routinemäßige Dokumentation eines Großteils der im Rahmen der Studie erforderlichen Daten erfolgt (v. a. klinische Indikatoren) und der Anschluss des Tumordokumentationssystems an die OncoBox vorgenommen werden kann. In Ausnahmefällen können Zentren mit Zertifizierungsabsicht teilnehmen. 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 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 Patienten zu Zertifizierungszwecken in der Routine erhobenen Daten (z. B. Erkrankungsschwere, Alter) treffen.

5.2. Patienten

Eingeschlossen werden alle Primärfälle mit lokalem Prostatakarzinom, die Ihr informiertes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben. Als Primärfälle gelten Patienten mit Ersterkrankung als Teilmenge aller Zentrumsfälle (Zentrumsfälle gemäß der Definition Kapitel 1.2.1 Erhebungsbogen Prostatakrebszentren: „alle Patienten mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms, lokalisiert und/oder metastasiert, Primärdiagnose oder Rezidiv oder Metastasierung, die im Zentrum bzw. der T[umor]K[onferenz] vorgestellt werden und dort wesentliche Teile der Therapie (Operation, Strahlentherapie, Systemische Th[erapie], W[atchful] W[aiting], Active Surveillance o. ä.) erhalten; Patient kann als Zentrumsfall nur für 1 Zentrum gezählt werden; Patienten zur Zweitmeinung werden nicht gezählt; interdisziplinärer Therapieplan muss vorliegen; Zählzeitpunkt ist der Zeitpunkt der (Erst-) Vorstellung im Zentrum; vollständige Erfassung im Tumordokumentationssystem“) [28]. Ausschlusskriterium: nichtausreichende Sprachkenntnisse zur Beantwortung der deutschen bzw. bei Vorliegen fremdsprachiger (im Projektverlauf zu erwarten, Validierung steht noch aus) auch dieser Fragebogen. Über die Eignung entscheidet der behandelnde Arzt. Bei Nichteignung eines Patienten ist das entsprechende Feld „Studienausschluss/Teilnahme verweigert“ im Tumordokusystem zu kennzeichnen.

5.3. Fallzahl

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

5.4. Aufklärung der Patienten über die Studie und Einwilligung

Der Studienkoordinator des Studienzentrums oder ein benannter Vertreter informieren die Patienten über die Möglichkeit zur Studienteilnahme. Nach ausführlicher Aufklärung über die Studie und Erhalt einer Patienteninformation (vgl. Anhang 1) wird der Patient um seine 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 anonymisierte Weitergabe an das Studienzentrum und die anschließende Auswertung. Die Einwilligung kann

jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall erfolgt die Meldung hierüber mittels des entsprechenden Feldes in der OncoBox/dem Tumordokumentationssystem. Die Einwilligung des Patienten erfolgt schriftlich. Willigt der Patient nicht ein oder erfüllt er nicht die definierten Einschlusskriterien, wird das entsprechende Feld in der OncoBox gekennzeichnet.

5.5. Messzeitpunkte

Die Messzeitpunkte erfolgen entsprechend dem ICHOM-Reference Guide (s. Anhang 4): Zur Baseline (T0, prätherapeutisch) werden relevante soziodemographische Daten, klinische Merkmale und die PROs erhoben. Die Nachbefragungen erfolgen sechs Monate nach Primärtherapie bzw. Einschluss bei AS und WW (T1), 12 Monate nach Primärtherapie bzw. Einschluss bei AS und WW (T2) und dann jährlich bis zu 10 Jahre nach Primärtherapie (T3-T11, s. Abb. 1: Flowchart Patient); bei zwischenzeitlichem Indexereignis erfolgen die nächsten Messzeitpunkte nach 6 und 12 Monaten und von dann an jährlich.

5.6. Endpunkte

Endpunkte sind erstens die sechs Lebensqualitätsdimensionen „Inkontinenz“, „irritativ/obstruktiv“, „gastrointestinal“, „Sexualität“, „hormonell“ (alle EPIC-26) und „Libido“ (Zusatzfrage laut ICHOM Datensatz), erfasst jeweils nach sechs und zwölf Monaten und dann jährlich mittels Fragebogen. Die Auswertung der fünf EPIC-26-Lebensqualitätsdimensionen erfolgt gemäß Scoring Manual (Anhang 6), als Mittelwerte der zu einer Dimension gehörigen Items für Befragte mit mindestens 80 % beantworteten Items. „Libido“ ist ein Einzelitem. Weitere Endpunkte sind das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, deren Erfassung fortlaufend im Rahmen der klinischen Krebsregistrierung über die Zentren erfolgt.

5.7. Statistische Analyse

Die nationalen statistischen Auswertungen werden gemeinsam von OnkoZert (Alisa Lüll, M.Sc. Mathematische Biometrie) und Deutscher Krebsgesellschaft (Dr. rer. medic. Christoph Kowalski, M.A. Soziologie) durchgeführt, die internationalen Analysen vom International Data Coordination Center (verantwortlich: Prof. Sue Evans) der Monash University und der UCLA wie in Kap. 6 Anhang 5 beschrieben.

5.7.1. Lebensqualität

Die Lebensqualitätsdimensionen werden für die DKG-Zentren pro posttherapeutischem Befragungszeitpunkt getrennt nach behandelndem Zentrum berichtet und verglichen: zum einen als roher Mit-

telwert und zum anderen als risiko- (d. h. casemix-)adjustierter Wert wie bei lezzoni et al. beschrieben und für patientenberichtete Angaben beispielsweise bei Kowalski et al. umgesetzt [18,19]. Da ein etablierter Standard zum risikoadjustierten Lebensqualitätsvergleich beim lokal begrenzten PCa mit den Daten des EPIC-26 bislang nicht vorliegt, wird für die fünf EPIC-26- und die Libido-Dimension ein dreischrittiges exploratives Verfahren durchgeführt. Zuerst erfolgt die Identifikation relevanter Einflussvariablen. Hierzu werden im ersten Schritt aus den Baselinevariablen (wie in Befragung und Dokumentation erhoben: Staatsangehörigkeit, Versicherungsstatus, Bildung, Alter, prätherapeutische Lebensqualität, Komorbidität, T, N, M (je prätherapeutisch bei nicht operierten Patienten bzw. pathologisch bei operierten Patienten), Gleason-Score, maßgeblicher prätherapeutischer PSA-Wert) im linearen Regressionsmodell die potenziellen Einflussvariablen bei $p \leq 0,05$ ermittelt. Im zweiten Schritt wird pro Lebensqualitätsdimension geprüft, ob diese Einflussvariablen unterschiedlich über die behandelnden Zentren verteilt sind, ob das „Risiko komplizierter Patienten“ also variiert. Hier wird mit $ICC \geq 0,01$ ein niedriger Wert verwendet, um auch nur vereinzelt ungleich verteilte Risiken zu berücksichtigen. Im dritten Schritt werden analog zu lezzoni et al. die risikoadjustierten Werte pro Lebensqualitätsdimension und Zentrum und ergänzend pro Behandlungsart errechnet und berichtet.

Zeigen sich Unterschiede zwischen den Zentren, erfolgt mittels Mehrebenenmodellen die Identifikation von Struktur- und Prozessmerkmalen der teilnehmenden Zentren, die mit den Unterschieden assoziiert sind [29-31]. Zur Bestimmung von Zusammenhängen zwischen den Zentrumsmerkmalen (Bettenzahl, Zahl der Primärfälle, Trägerschaft, Lehrstatus, Expertise Behandlungseinheiten) sowie der gewählten Behandlung und der Lebensqualität werden dann zusätzlich pro Lebensqualitätsdimension hierarchisch lineare Modelle mit den oben identifizierten Einflussvariablen und der Behandlungsart als unabhängigen Level-1-Variablen und den Zentrumsmerkmalen als unabhängigen Level-2-Variablen berechnet. Zur Abbildung von Veränderungen der Lebensqualitätsdimensionen im Zeitverlauf werden (wieder pro Dimension) Mehrebenenmodelle wie zuvor berechnet, ergänzt um die Ebene „Messzeitpunkt“ (dann Level 1) in Patienten (Level 2) in Zentren (Level 3).

5.7.2. Überleben

Die Bestimmung des Risikos der Ereignisse „Rezidiv“, „Fernmetastase“ und „Tod“ werden die kumulativen Inzidenzfunktionen mittels des Aalen-Johansen Schätzers unter Berücksichtigung der Rechtszensierung geschätzt. Zur Bestimmung des Effektes der Baseline-Einflussvariablen und der longitudinalen Variablen (Lebensqualitätsdimensionen und PSA-Wert) auf das Event progressionsfreies Überleben wird zudem ein Joint Model berechnet.

Für den internationalen Vergleich werden für Lebensqualität und Überleben die gleichen Modelle auf der Basis der teilnehmenden Zentren vorgeschlagen. Da die letztliche Umsetzung und Datenerfassung in den teilnehmenden Staaten variieren kann, ist ein davon abweichender Analyseplan nicht auszuschließen, s. internationales Studienprotokoll (Anhang 5), in dem lediglich folgende Aussage gemacht wird: „Conduct internal analysis of outcomes in order to identify organisations with better and worse outcomes and to identify contributing structure and process factors“ (S. 14).

5.7.3. Umgang mit fehlenden Werten

Zunächst werden die oben beschriebenen Analysen ohne Ersetzung fehlender Werte durchgeführt. Fehlende Werte werden dann zum einen mittels multipler Imputation und zum anderen (falls nötig) durch Pseudobeobachtungen analog zu Andersen & Perme [32] ersetzt. Nach Ersetzen der fehlenden Werte werden die oben beschriebenen Analysen erneut durchgeführt.

5.8. Formative Evaluation

Zur Verfolgung des sekundären Studienziels, 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. Diese Ergebnisse werden bei der ggf. erforderlichen Weiterentwicklung des Befragungsinstruments genutzt, beispielsweise im Sinne eines Re-Wordings bei sozialstatusabhängigen Beantwortungsunterschieden einzelner Items. Um zu ermitteln, ob die Befragten die Grundgesamtheit der an einem lokal begrenzten PCa erkrankten Patienten in Deutschland und der Schweiz abbilden, werden Repräsentativitätsdiagnosen unternommen, mittels derer unterrepräsentierte Patientengruppen identifiziert werden können. Sollten die Zentren derlei Patientengruppen wiederum unterschiedlich gut erreichen, werden solche Patientengruppen besser erreichende Zentren gebeten, den anderen Hinweise zu geben, wie dies gelingen kann („learn from the best“).

5.9. Individueller Studienablauf

Patienten werden bei Vorstellung im zertifizierten Zentrum über die Studie informiert und von den Klinikmitarbeitern nach ihrem Einverständnis gefragt. Das informierte Einverständnis vorausgesetzt, erfolgt die Aufnahme in die Studienpopulation. Kurz nach Aufnahme, in jedem Fall aber prätherapeutisch (im Falle von AS so bald als möglich nach Einverständnis) erfolgt die erstmalige onlinegestützte oder papierbasierte Befragung mit dem standardisierten Fragebogen (EPIC-26 [33] und zusätzliche Items, s. Anhang 2) in der Klinik. Nach sechs und zwölf Monaten sowie in der Folge jährlich bis zehn Jahre nach Primärerhebung wird diese Befragung wiederholt (sofern kein Indexereignis vorliegt). Im Falle eines Indexereignisses erfolgt eine Nachbefragung sechs und zwölf Monate nach diesem und dann jährlich. Pro Befragungszeitpunkt wird dem Patienten 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 den Fragebogen mit adressiertem Rückumschlag nach Hause geschickt. Für jede posttherapeutische (im Falle AS: nach Einschluss durchgeführte) Befragungswelle werden bis zu drei Erinnerungen/Dankesschreiben in Anlehnung an Dillmans Total Design Method [34] vorgenommen: Zehn Tage nach Erstanschrieb - eine Erinnerungs-E-Mail mit erneuter Mitteilung von Link und Passwort bzw. bei papierbasierter Befragung ein postalisches Erinnerungsschreiben; 21 Tage nach Erstanschrieb - postalisches Erinnerungsschreiben mit Versand von papierbasiertem Fragebogen und Rückumschlag; 42 Tage nach Erstanschrieb - eine Erinnerungs-E-Mail mit erneuter Mitteilung von Link und Passwort bzw. bei papierbasierter Befragung ein postalisches Erinnerungsschreiben.

Mit Erteilung des Einverständnisses erfolgt zudem die Dokumentation der klinischen Daten des ICHOM-Standardsets wie in Anhang 4 dargelegt. Die in das jeweilige Tumordokumentationssystem übertragenen Daten werden wie in Kapitel 8 beschrieben in die OncoBox übertragen und mit den Befragungsdaten aus der Web-Anwendung verknüpft. Sofern der Patient sich für den Papierfragebogen entschieden hat, wird der Fragebogen von dem zuständigen Dokumentar in die OncoBox übertragen. Die Zuordnung im Zentrum erfolgt über eine mit der OncoBox generierten Pseudonymisierungsnummer. Diese ermöglicht die Zuordnung lediglich im Zentrum durch den beauftragten Mitarbeiter. Im Follow-Up erfolgt der Rückversand des Fragebogens per Freiumschlag. Klinische Indikatoren werden im Follow-Up wahlweise direkt über das Tumordokumentationssystem erfasst oder/und ergänzend durch den Patienten auf Grundlage seiner Diagnosedaten.

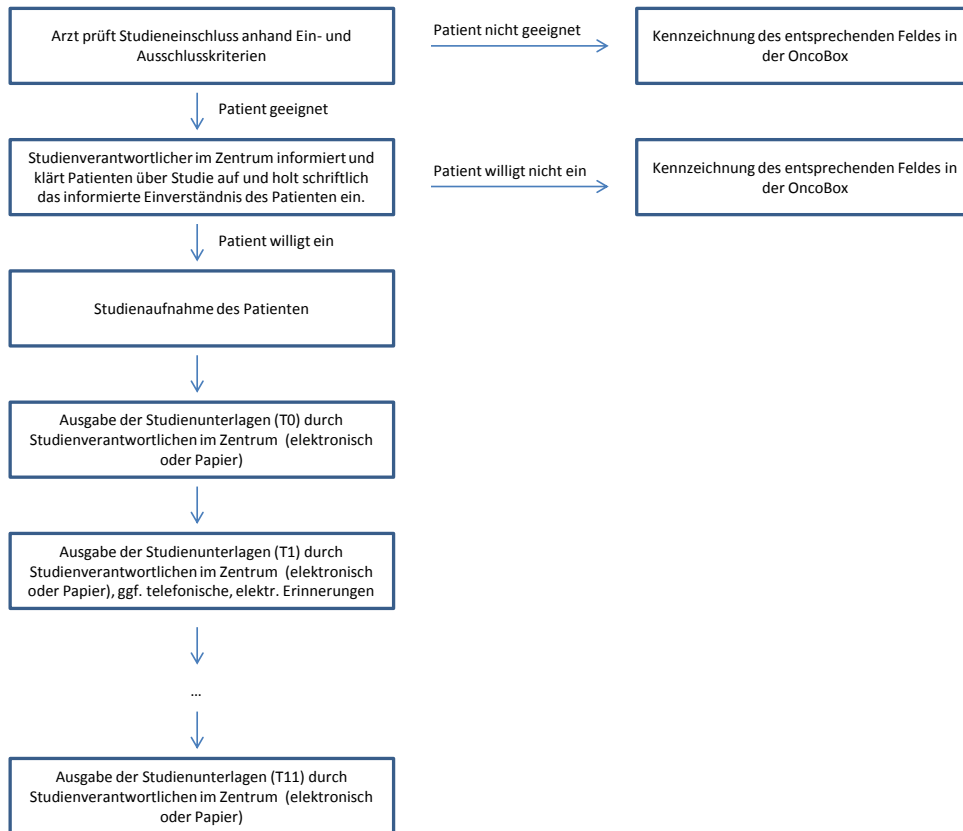


Abb. 1: Flowchart Patient

5.10. Dauer der Studie, Abbruchkriterien

Ab dem 1.7.2016 werden Patienten zunächst über einen Zeitraum von 24 Monaten konsekutiv eingeschlossen und bis zu 10 Jahre 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 Patienten 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. In jedem Anschreiben an die Patienten erfolgt ein Hinweis (Name, Telefonnummer) auf die folgenden Ansprechpartner im behandelnden Zentrum für Patienten mit akutem Bedarf: Aufnahme Prostata-

krebszentrum, Psychoonkologie, Sozialarbeit. Für Rückfragen zur Befragung wird ebenfalls ein Mitarbeiter (aus 2.1./2.2.1./2.2.2.) aufgeführt.

7. Datenmanagement

7.1. Datenerhebung

Erhoben werden die im ICHOM-Set benannten Variablen zzgl. einer Auswahl weiterer soziodemographischer, krankheits- und behandlungsbezogener Indikatoren, die Bestandteil der im Rahmen der Zertifizierung oder der Krebsregister erhobenen Daten sind, sowie perspektivisch bzw. im Follow-Up weitere Maße zur Soziodemographie und Patientenerfahrung. Ergänzt werden freiverfügbare oder aus dem Zertifizierungssystem generierte Struktur- und Prozessparameter der behandelnden Einrichtungen. Die Erhebung der patientenseitig berichteten Daten erfolgt mittels des von OnkoZert entwickelten Online-Tools oder 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. Bei Nutzung des Online-Tools werden die Daten von den Zentren von dort abgerufen. Zum Datenmatching Befragung - klinische Parameter wird pro Patient eine Identifikationsnummer (Pseudonymisierung) generiert. Die weiteren Indikatoren (z. B. Erkrankungsschwere, Behandlungsregimen, Geburtsjahr etc.) werden der Patientenakte entnommen und patientenweise lokal in die OncoBox eingespeist, die das Datenmatching (Befragung - klinische Parameter) per Identifikationsnummer vornimmt (s. Abb. 2: Flowchart Datenmanagement individuell). Die Daten liegen den Zentren dann personenbezogen vor, so dass diese bei Bedarf patientenindividuelle Maßnahmen einleiten können. Vor der Übermittlung der Daten an OnkoZert/DKG werden Personenbezug und die Identifikationsnummer entfernt, die Daten verlassen die Zentren also in anonymisierter Form. Die gematchten Daten (Befragung + klinische Parameter) liegen den Auswertenden (DKG und OnkoZert) also in anonymisierter Form vor und werden nur in dieser Form außerhalb der Zentren verarbeitet und gespeichert. Dieser anonymisierte Datensatz wird dem internationalen Data Coordination Center zur Verfügung gestellt.

Anders als bei existierenden Ansätzen zur Verknüpfung von PROs und Registerdaten [22,35] erfolgt keine Übermittlung personenbezogener PRO-Daten aus den Kliniken heraus, d. h. zusammengeführte personenbezogene Daten liegen jeweils nur lokal in den Zentren vor, während die das Zentrum verlassenden zusammengeführten Daten anonymisiert sind. Dies ist schematisch in Abb. 3 dargestellt.

Die Datensätze werden vom Zentrum mittels OncoBox auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, anonymisiert (d. h. ohne Personen- aber mit Zentrumsbezug) und an OnkoZert und die DKG-

Geschäftsstelle übermittelt (Auslöser Versand: Zentrum). Hierbei ist zu beachten, dass in der Onco-Box keine Daten gespeichert werden – Quelle der klinischen Informationen ist immer das Tumordokumentationssystem. Dort erfolgt die Zusammenführung mit den Struktur- und Prozessparameter der behandelnden Einrichtungen. Die einzelnen Messinstrumente sind umfassend erprobt, weshalb eine zusätzlich Pilotierung nicht erfolgt. Sollten sich während des Studienverlaufs Änderungen ergeben, werden diese begründet in einem aktualisierten Studienprotokoll dokumentiert und den teilnehmenden Zentren umgehend mitgeteilt.

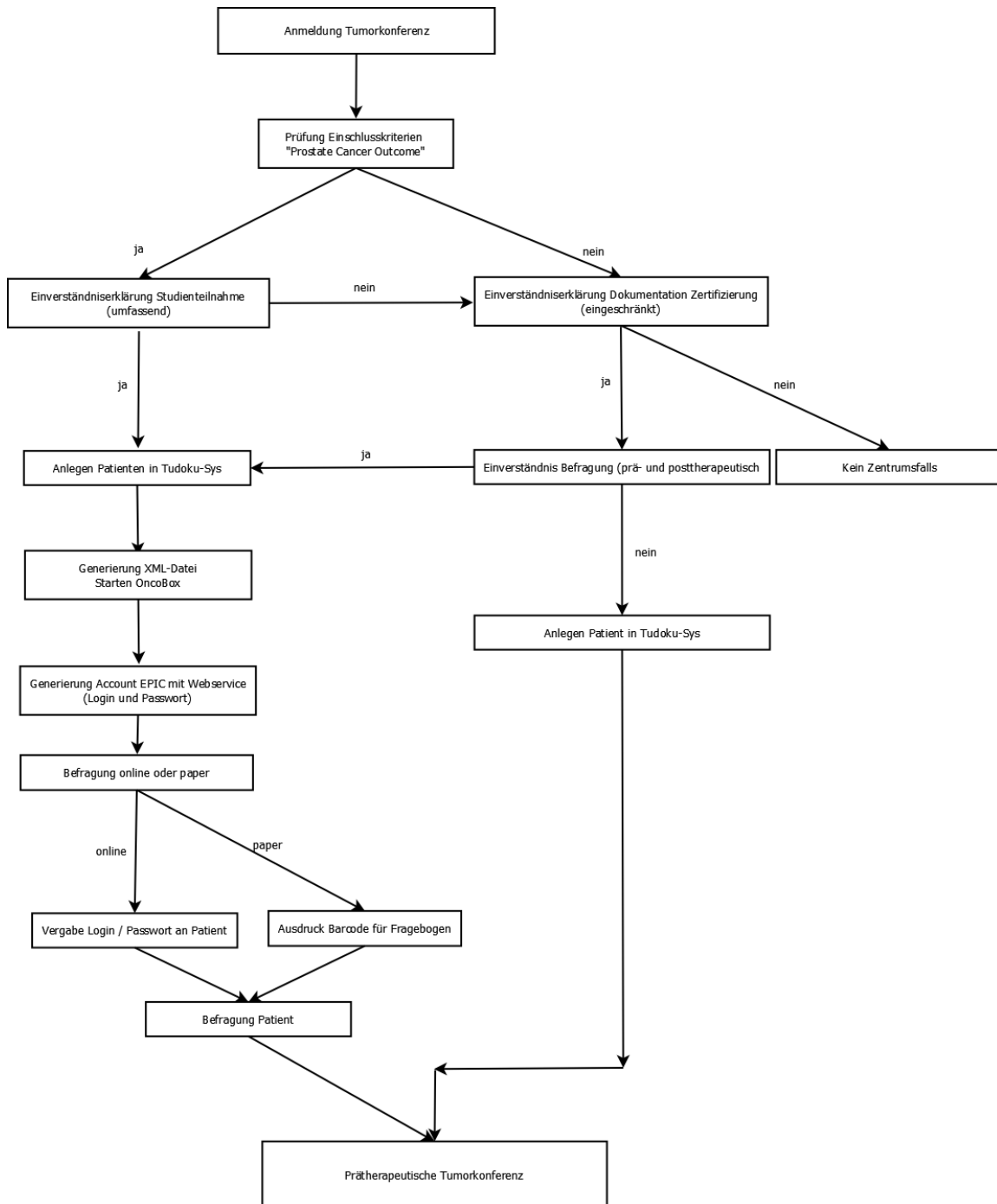


Abb. 2: Flowchart Datenmanagement individuell

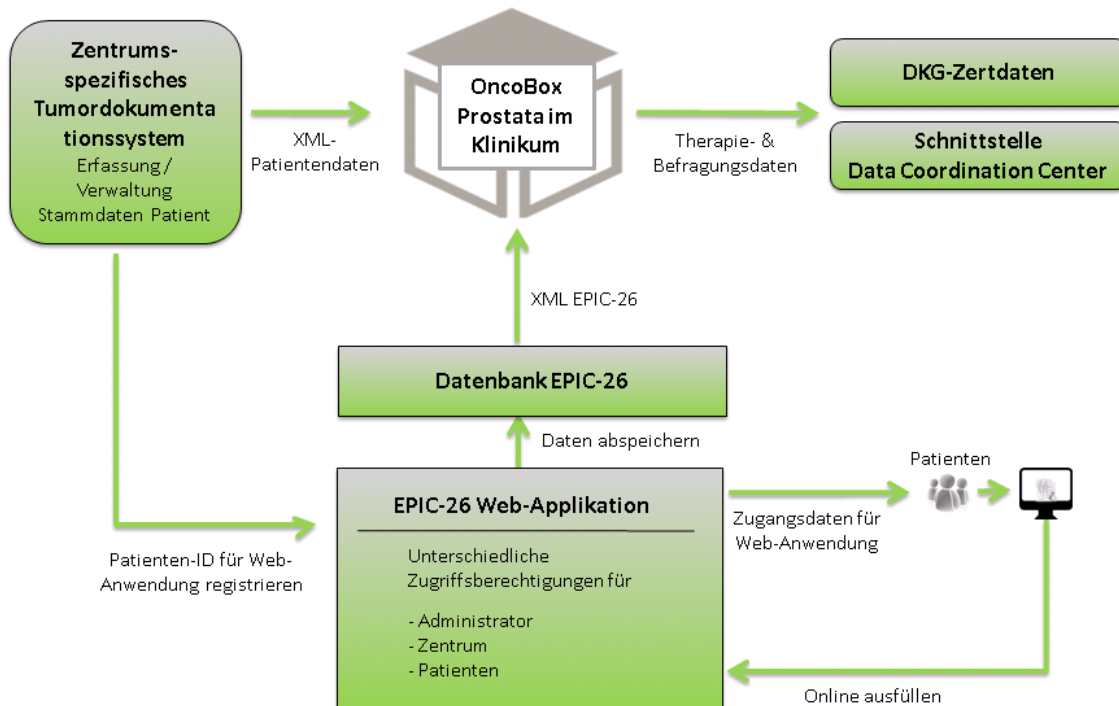


Abb. 3: Flowchart Datenmanagement Zentrum – Deutsches Datenkoordinierungszentrum (Schema)

Die erhobenen Daten nach Datenquellen sind im Einzelnen:

a) Individualdaten I - Register-/Zertifizierungsdaten: s. Datenfeldspezifikation Anhang 3. Die Registerdatenerhebung erfolgt elektronisch.

b) Individualdaten II - Patient-Reported Outcomes (PROs): EPIC-26 [36-39] und ergänzende Items laut ICHOM-Guide plus länderspezifische Soziodemographie (s. Anhang 2). Im Follow-Up zusätzlich: aktueller PSA-Wert und ggf.: Datum Rezidiv; PSA-Wert bei Rezidiv; Datum Fernmetastasen; PSA-Wert bei Fernmetastasen; Zweittumor; Hormontherapie; Strahlentherapie; Operation; sonstige Therapie (s. Datenfeldspezifikation Anhang 3). Im Projektverlauf bzw. im Follow-Up abhängig von der Entwicklung des internationalen Vergleichsprojekts und der beteiligten Partner erfolgt ggf. der Einsatz von fünf Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Abfrage der physischen, sozialen, emotional und kognitiven Funktionsfähigkeit sowie der Rollenfunktion [40], der Progredienzangst [41] zum sozialen Distress [42] oder dem HCAHPS-Survey [43] zum Erleben des Krankenhausaufenthalts, die weiteren Aufschluss über patientenrelevante Unterschiede der Versorgungsrealität geben. Erhebungszeitpunkte sind prätherapeutisch, sechs und zwölf Monate nach Abschluss der Primärtherapie bzw. Einschluss bei AS und WW und dann jährlich bis zu 10 Jahre wie in 5.6. Individueller Studienablauf beschrieben. Daten

mit Personenbezug werden nur lokal in Zentren gespeichert. Elektronische Fragebogen werden über die Web-Applikation an die Zentren übermittelt, Papierfragebogen werden zuerst lokal und im Studienverlauf bei Bedarf zentral 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. Datentransfer für das internationale Vergleichsprojekt

Für das internationale Vergleichsprojekte werden die anonymisierten Daten zusätzlich einrichtungspseudonymisiert (Schlüssel liegt bei je einem Verantwortlichen von OnkoZert und DKG) und an das internationale Data Coordination Center gemäß Anhang 5, Kapitel 6.4. übermittelt. Anders als in Anhang 5, Kapitel 9 beschrieben, ist für Teilnehmer des deutschen Studienteils die ausdrückliche Zustimmung (opt-in) statt der Opt-out-Variante erforderlich.

7.3. Qualitätssicherung

Die Datensätze werden vom Zentrum mittels OncoBox auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, anonymisiert (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.

7.4. Datenspeicherung und Datenschutz

Die in den Zentren patientenbezogen erhobenen Daten werden lokal für mindestens zehn Jahre nach Abschluss der maximal zehnjährigen Follow-Up-Phase 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 wäh-

rend 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 Anonymisierung 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). Desweiteren 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/Tumordokusysteme (Transparenz).

8. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Aufnahme in die Studie erfolgt nach informierter Einverständniserklärung durch den Patienten gemäß anhängender Einwilligungserklärung (Anhang 2). Die an OnkoZert und die DKG übermittelten anonymisierten 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. Robert-Koch-Institut, e.V. GdeKiD, Hrsg. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Aufl; 2013
2. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA et al. Provider case volume and outcomes following prostate brachytherapy. *J Urol* 2009; 181: 113-118; discussion 118
3. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1138-1144
4. Herden J, Ernstmann N, Schnell D et al. [The HAROW study: an example of outcomes research: a prospective, non-interventional study comparing treatment options in localized prostate cancer]. *Urologe A* 2014; 53: 1743-1752
5. Lee JK, Assel M, Thong AE et al. Unexpected Long-term Improvements in Urinary and Erectile Function in a Large Cohort of Men with Self-reported Outcomes Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015; 68: 899-905
6. Resnick MJ, Barocas DA, Morgans AK et al. The Evolution of Self-Reported Urinary and Sexual Dysfunction over the Last Two Decades: Implications for Comparative Effectiveness Research. *Eur Urol* 2015; 67: 1019-1025
7. Gavin AT, Drummond FJ, Donnelly C et al. Patient-reported 'ever had' and 'current' long-term physical symptoms after prostate cancer treatments. *BJU Int* 2015; 116: 397-406
8. King AJ, Evans M, Moore TH et al. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24: 618-634
9. Stockle M, Bussar-Maatz R. [Localised prostate cancer: the PREFERE trial]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106: 333-335; discussion 335
10. Basch E, Deal AM, Kris MG et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015, DOI: 10.1200/jco.2015.63.0830
11. Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Steinger B 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: 826-838
12. Jha AK, Orav EJ, Zheng J et al. Patients' perception of hospital care in the United States. *N Engl J Med* 2008; 359: 1921-1931
13. Talcott JA, Manola J, Chen RC et al. Using patient-reported outcomes to assess and improve prostate cancer brachytherapy. *BJU Int* 2014; 114: 511-516
14. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Berlin; 2015
15. Kowalski C, Ferencz J, Albers P et al. Quality assessment in prostate cancer centers certified by the German Cancer Society. *World J Urol* 2015, DOI: 10.1007/s00345-015-1688-z
16. Steffens JA, Ting O, Schmidt S et al. [Certified prostate cancer centers of the German Cancer Society : Current status 2 years after certification and future developments]. *Urologe A* 2010; 49: 910-915
17. Mehnert A, Lehmann C, Graefen M et al. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2010; 19: 736-745
18. Iezzoni L, Hrsg. Risk Adjustment for Measuring Healthcare Outcomes. 4. Aufl. Chicago, IL: Health Administration Press; 2012
19. Kowalski C, Kuhr K, Scholten N et al. Adjustierung für Patientenmerkmale bei der Auswertung von Befragungsdaten. *Das Gesundheitswesen* 2013; 75: 660-666
20. Berglund A, Garmo H, Robinson D et al. Differences according to socioeconomic status in the management and mortality in men with high risk prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 75-84
21. Martin NE, Massey L, Stowell C et al. Defining a Standard Set of Patient-centered Outcomes for Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.075

22. Chawla N, Urato M, Ambs A et al. Unveiling SEER-CAHPS(R): A New Data Resource for Quality of Care Research. *J Gen Intern Med* 2015, DOI: 10.1007/s11606-014-3162-9
23. Scholten N, Pfaff H, Raabe 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, DOI: 10.1055/s-0035-1564182
24. Kowalski C, Würstlein R, Steffen P et al. Vier Jahre Patientinnenbefragung im Rahmen der (Re-)Zertifizierung der Brustzentren in Nordrhein-Westfalen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2011; 71: 67-72
25. March S, Powietzka J, Stallmann C 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, DOI: 10.1055/s-0034-1390443
26. Scholten N, Pfaff H, Raabe 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, DOI:
27. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing Patient Outcomes Measurement. *New England Journal of Medicine* 2016; 374: 504-506
28. Zertifizierungskommission Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Erhebungsbogen für Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft; 2015
29. Hearld LR, Alexander JA, Fraser I et al. Review: how do hospital organizational structure and processes affect quality of care?: a critical review of research methods. *Med Care Res Rev* 2008; 65: 259-299
30. Kowalski C, Lee SY, Ansmann L et al. Meeting patients health information needs in breast cancer center hospitals: a multilevel analysis. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 601
31. Hox JJ. Multilevel analysis. Techniques and applications. New York: Routledge; 2010
32. Andersen PK, Perme MP. Pseudo-observations in survival analysis. *Stat Methods Med Res* 2010; 19: 71-99
33. Beyer B, Huland H, Feick G et al. ["Expanded prostate cancer index composite" (EPIC-26): Results of functional treatment in patients with localized prostate cancer]. *Urologe A* 2015; 54: 1591-1595
34. Dillman DA. Mail and telephone surveys: the total design method. New York: Wiley & Sons; 1978
35. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5526-5533
36. Chipman JJ, Sanda MG, Dunn RL et al. Measuring and predicting prostate cancer related quality of life changes using EPIC for clinical practice. *J Urol* 2014; 191: 638-645
37. Chang P, Szymanski KM, Dunn RL et al. Expanded prostate cancer index composite for clinical practice: development and validation of a practical health related quality of life instrument for use in the routine clinical care of patients with prostate cancer. *J Urol* 2011; 186: 865-872
38. Schmidt S, Garin O, Pardo Y et al. Assessing quality of life in patients with prostate cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments. *Qual Life Res* 2014; 23: 2169-2181
39. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology* 2010; 76: 1245-1250
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B 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: 365-376
41. Halbach SM, Enders A, Kowalski C et al. Health literacy and fear of cancer progression in elderly women newly diagnosed with breast cancer - A longitudinal analysis. *Patient Education and Counseling*, DOI: 10.1016/j.pec.2015.12.012

42. Wright P, Downing A, Morris EJA et al. Identifying Social Distress: A Cross-Sectional Survey of Social Outcomes 12 to 36 Months After Colorectal Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2015, DOI: 10.1200/jco.2014.60.6129
43. Giordano LA, Elliott MN, Goldstein E et al. Development, implementation, and public reporting of the HCAHPS survey. *Med Care Res Rev* 2010; 67: 27-37

Anhang 1: Information und Einverständniserklärung

- Platzhalter -

**Anhang 2: Fragebogen -- EPIC-26 und ergänzende Items sowie Items zur Soziodemographie
DRV-Bund**

- Platzhalter -

Anhang 3: Datenfelder OncoBox

- Platzhalter -

Anhang 4: ICHOM Standard Set Localized Prostate Cancer Data Collection Reference Guide

- Platzhalter -

Anhang 5: Internationales Studienprotokoll - Prostate Cancer Outcomes Global Initiative to Compare and Reduce Variation ("PCO-CRV")

- Platzhalter -

Anhang 6: Scoring Manual EPIC-26

- Platzhalter -