

Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm

Ressortforschungsvorhaben: 3610S40002, 3614S40002, 3617S42402, 3621S42410

Abschlussveranstaltung „Brustkrebssterblichkeit: Wirksamkeit des MSP“,
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Berlin, 9. Juli 2025

Agenda

Hintergrund

Forschungsvorhaben

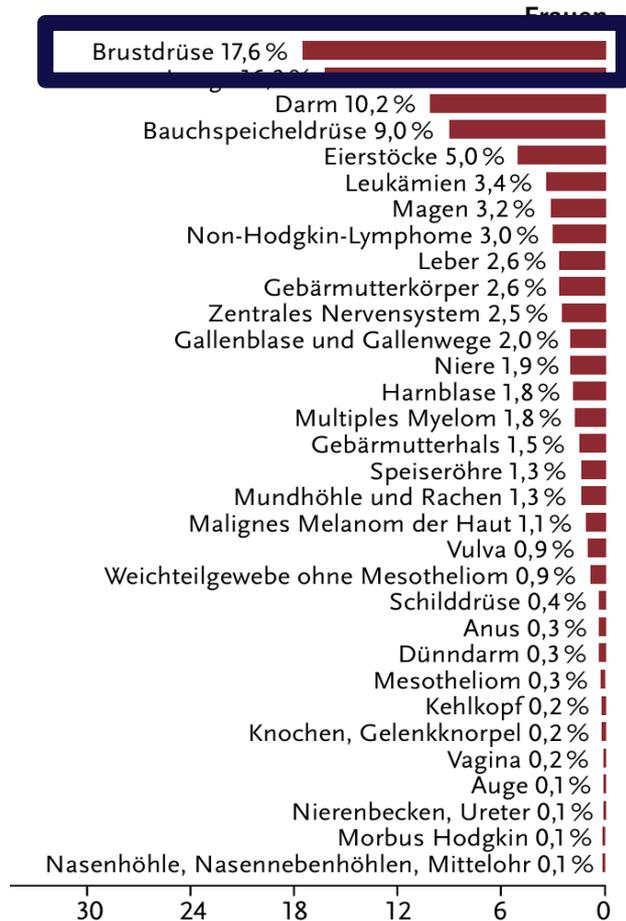
- Fragestellung
- Übergeordnetes Studienkonzept
- Methoden und Ergebnisse nach Auswertungsansatz
- Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Ausblick

Hintergrund

Relevanz der Brustkrebsfrüherkennung

Anteil (%) der Tumorlokalisationen an allen **Krebssterbefällen** in Deutschland 2020



- **Brustkrebs als häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland**
- Großes Potential für **Früherkennung** mit dem **Ziel, die Brustkrebssterblichkeit zu reduzieren**
- **Mammographie** (2D-Röntgenuntersuchung der Brust) als etablierte Früherkennungsuntersuchung für Brustkrebs

Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin, 2023

Hintergrund

Einführung des Mammographie-Screening-Programms (MSP)



Beschluss

Organisiert – Zentralisiertes Einladungswesen
Bevölkerungsbezogen – Frauen (50-69 Jahre), alle 2 Jahre
Qualitätsgesichert – Zertifizierte Screening-Einheiten

Einführungsphase

Schrittweiser Aufbau und Durchführung des MSP
im **gesamten Bundesgebiet**

Bevölkerungsweite Durchführung

Vollständiger Zugang für die Zielbevölkerung:
12 Millionen anspruchsberechtigte Frauen (50-69 Jahre)

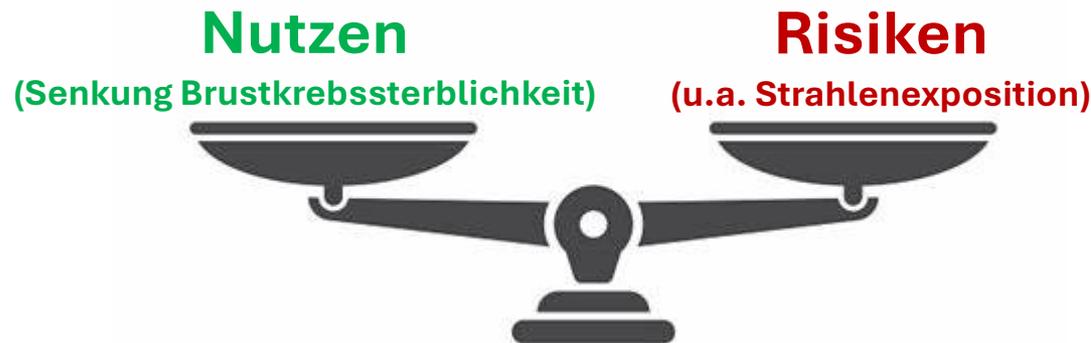
Erweiterung der Altersgrenzen auf 75 Jahre ab Juli 2024:
14,5 Millionen anspruchsberechtigte Frauen (50-75 Jahre)

Hintergrund

Einführung des Mammographie-Screening-Programms (MSP)

Nach §23 Krebsfrüherkennungsrichtlinie:

Evaluation des MSP zur Durchführung und Aufrechterhaltung notwendig



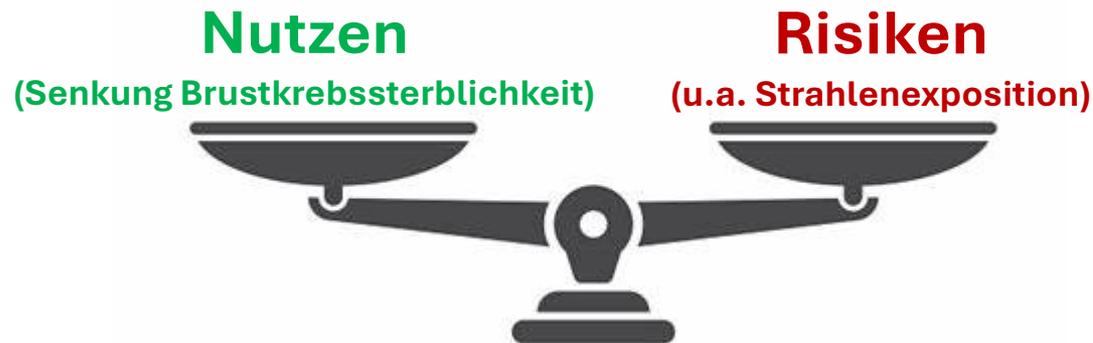
- Evidenz zur **Wirksamkeit** (20 % Reduktion der Brustkrebssterblichkeit) aus internationalen **Interventionsstudien**, vor allem aus den 1970er und 1980er Jahren
- Seitdem jedoch deutlich **verbesserte Therapie fortgeschrittener Stadien** (d.h. bessere Prognose → Früherkennung weniger relevant?)
- Gleichzeitig jedoch auch **verbesserte Mammographietechnik** (Einfluss auf Nutzen?)

Hintergrund

Einführung des Mammographie-Screening-Programms (MSP)

Nach §23 Krebsfrüherkennungsrichtlinie:

Evaluation des MSP zur Durchführung und Aufrechterhaltung notwendig



- Evidenz zur **Wirksamkeit** (20 % Reduktion der Brustkrebssterblichkeit) aus internen Studien über 10 Jahren
- Seitdem ist die **Wirksamkeit** der **Brustkrebssterblichkeit** d.h. besser
- Gleichzeitig jedoch auch **verbesserte Mammographietechnik** (Einfluss auf Nutzen?)

Rechtlicher und wissenschaftlicher Bedarf einer Evaluation der Brustkrebssterblichkeit im MSP

Forschungsvorhaben

Verringert die Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm (MSP) die Brustkrebssterblichkeit der anspruchsberechtigten Frauen in Deutschland?

Hintergrund

Ablauf des Forschungsvorhabens

Beschluss

Einführungsphase

Bevölkerungsweite
Durchführung



Konzeption (ab 2010)

Machbarkeitsstudie I
(2012 bis 2014)

Machbarkeitsstudie II
(2015 bis 2016)

Hauptstudie I
(2018 bis 2021)

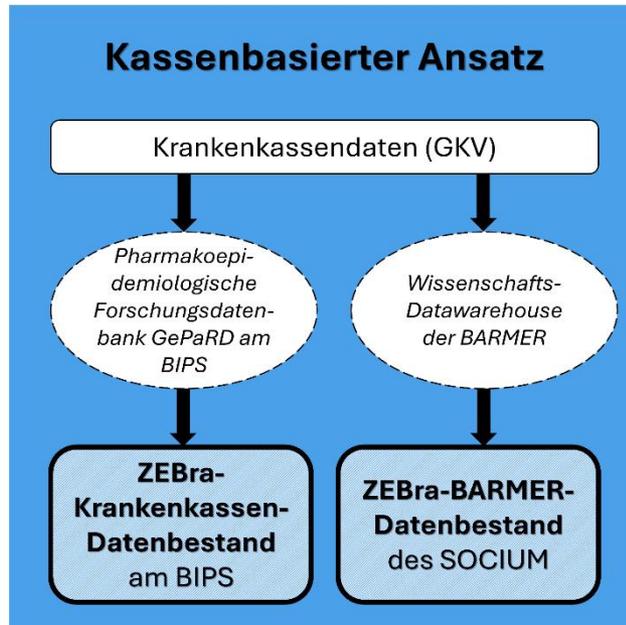
Hauptstudie II
(2021 bis 2024)

Prüfung der Umsetzbarkeit und
Identifizierung von nutzbaren
Datenquellen

Aufbau der Datenbasis,
Entwicklung und Umsetzung der
Auswertungskonzepte

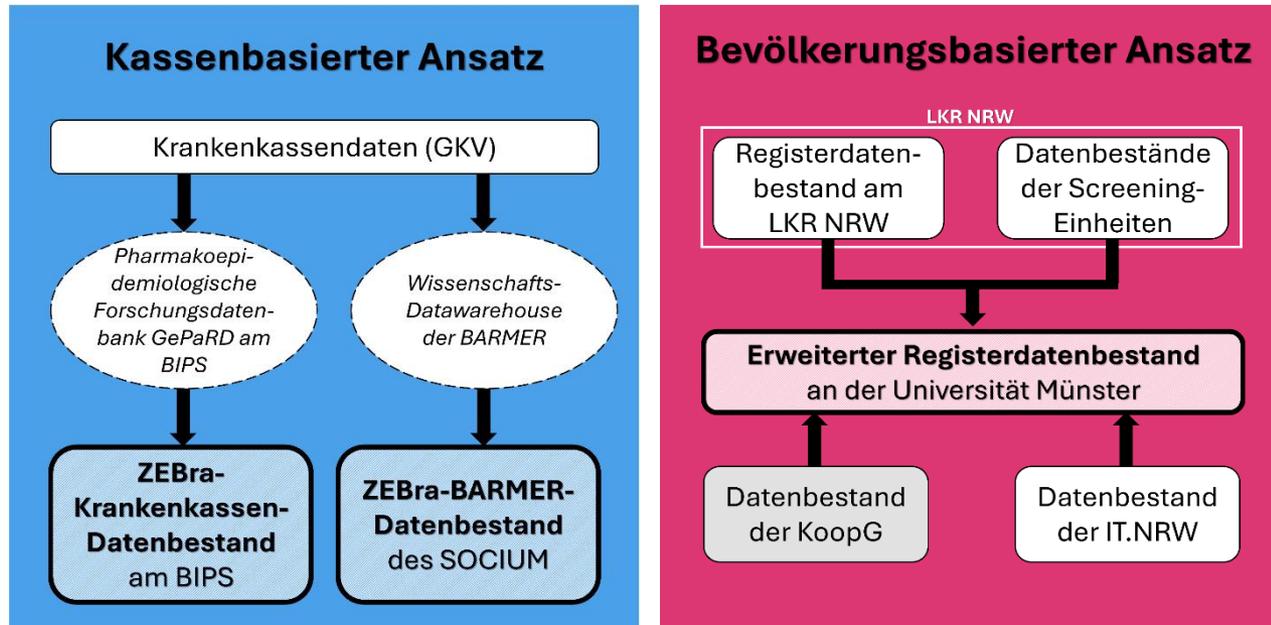
Übergeordnetes Studienkonzept

Übersicht



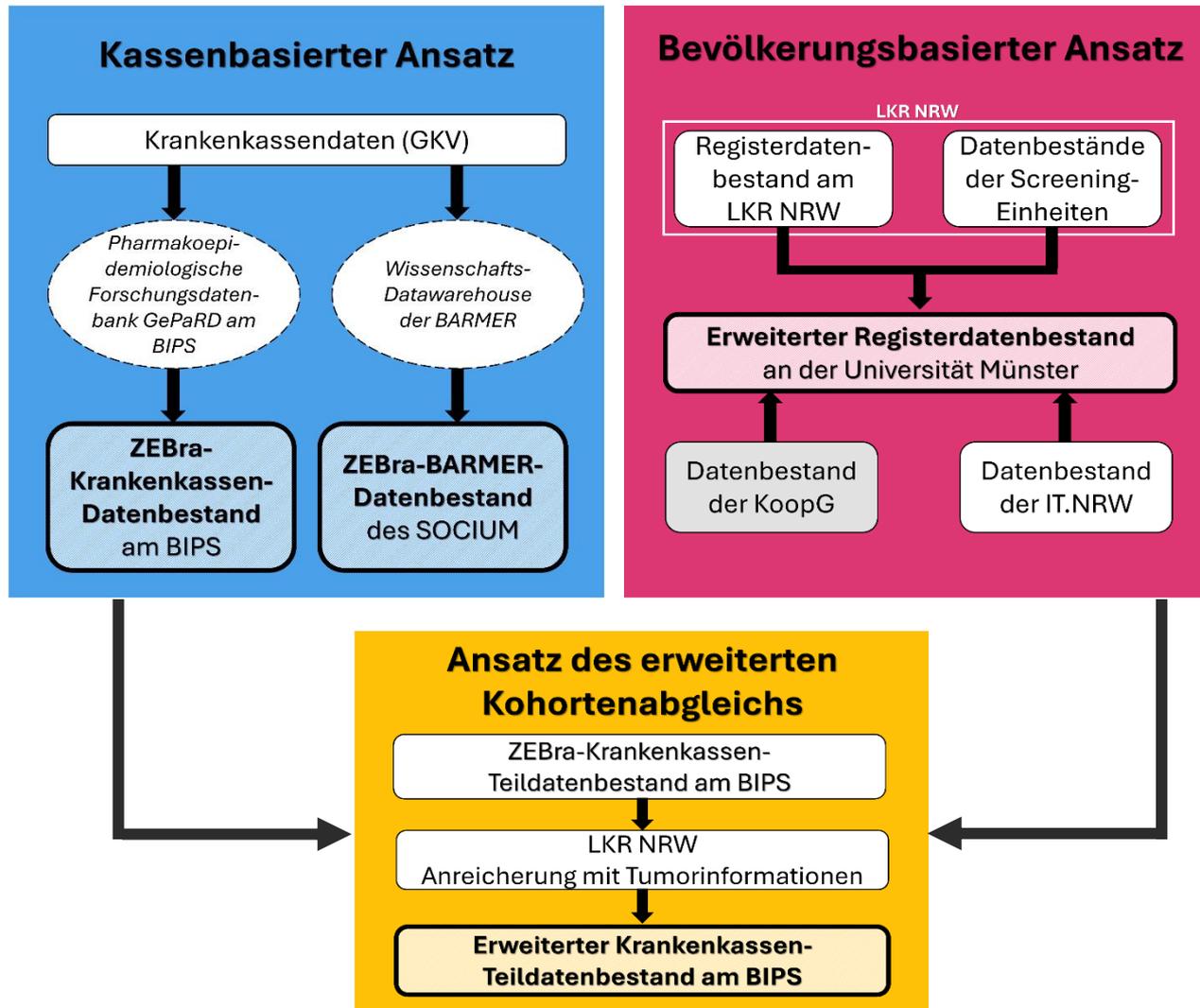
Übergeordnetes Studienkonzept

Übersicht



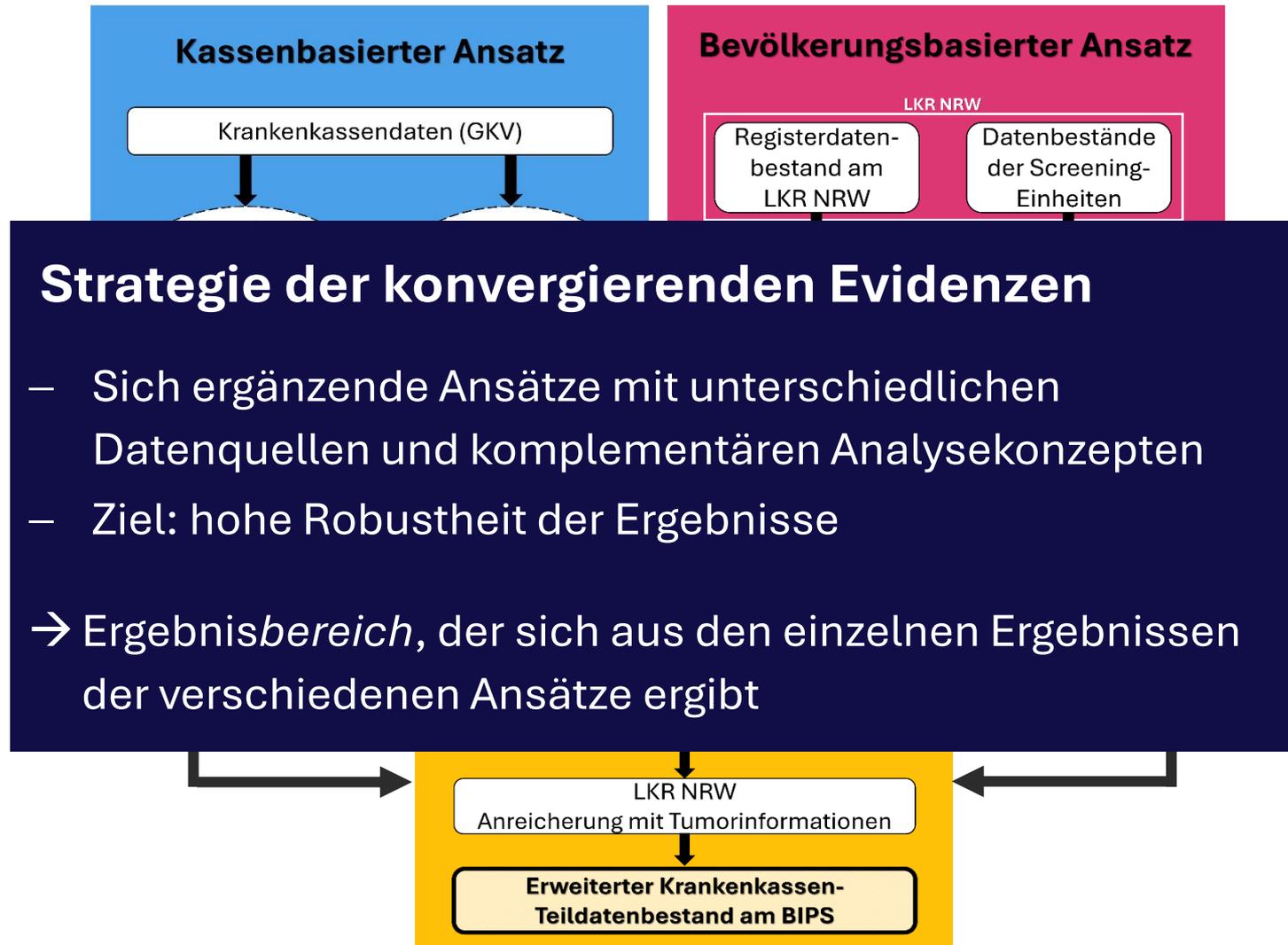
Übergeordnetes Studienkonzept

Übersicht



Übergeordnetes Studienkonzept

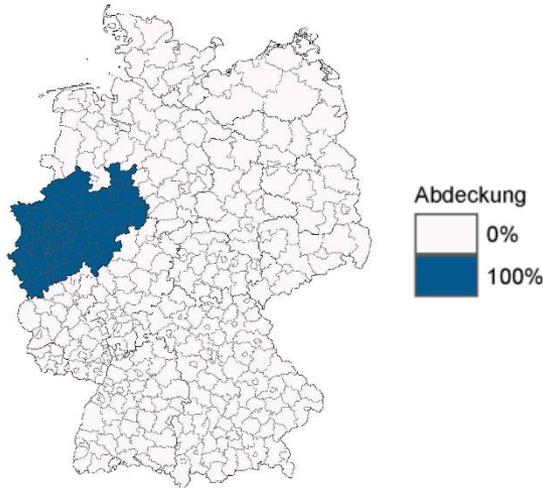
Übersicht



Übergeordnetes Studienkonzept

Charakteristika der jeweiligen Auswertungsansätze

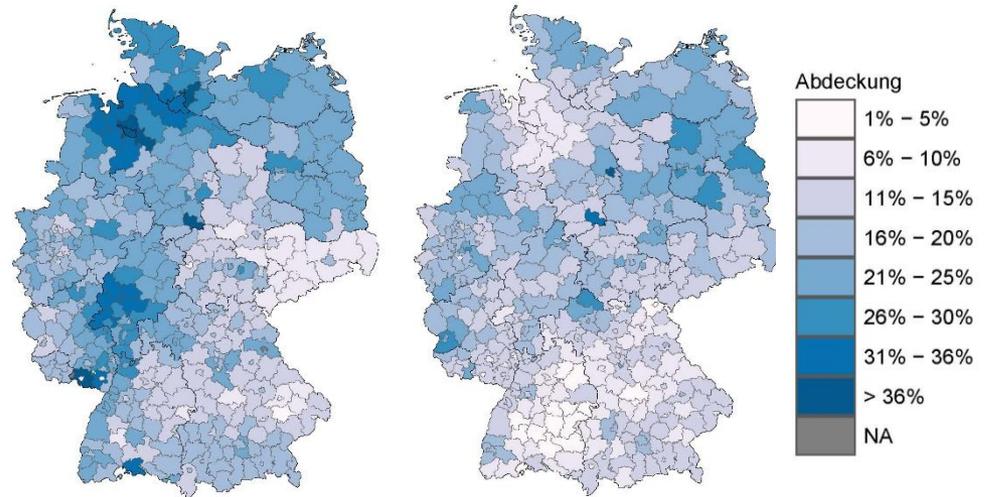
Bevölkerungsbasierter Ansatz



Universität Münster:
LKR NRW, IT.NRW

- Vollerfassung einer räumlich definierten Teilbevölkerung
- Detaillierte Informationen zu Krebserkrankungen

Kassenbasierter Ansatz



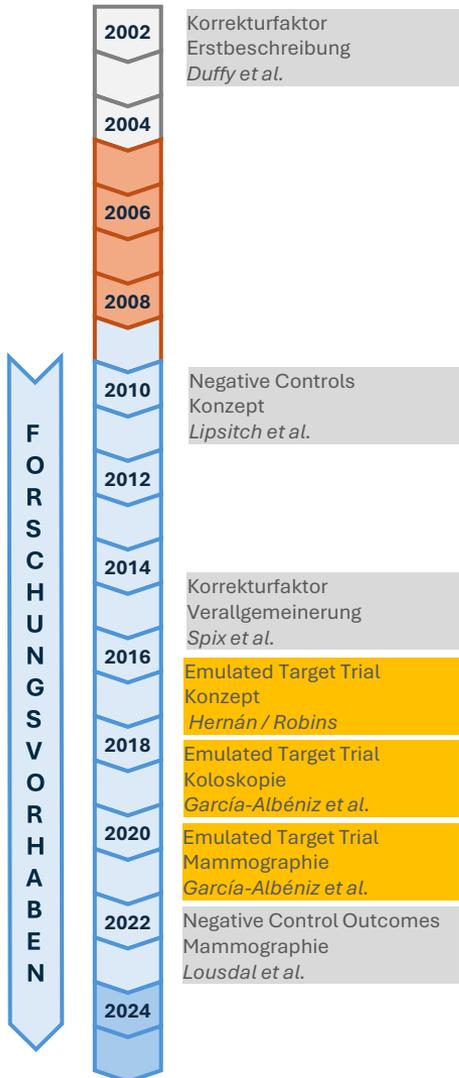
BIPS:
AOK Bremen/Bremerhaven,
DAK, hkk und TK

Universität Bremen*
BARMER
*Zugriff über W-DWH

- Studienbevölkerung aus allen Regionen Deutschlands
- Detaillierte zeitaufgelöste Informationen zu möglichen Confoundern

Übergeordnetes Studienkonzept

Methodische Herausforderungen



	Selbstselektionsbias = „Healthy Screenee Bias“ (Confounding)	Misalignment Bias (zeitabhängige / Design- induzierte Verzerrung)
Verzerrung durch	Strukturelle Unterschiede zwischen MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, z.B. in Bezug auf Art und Umfang von Begleiterkrankungen	Fehlende zeitliche Synchronisierung von <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung der Ein-/ Ausschlusskriterien • Zuordnung zu „Behandlungsarmen“ • Beginn Nachbeobachtung
Lösung	Herstellung von Strukturgleichheit: <ul style="list-style-type: none"> • Direkte Verfahren (Propensity Score-Methodik) • Indirekte Verfahren (Korrekturfaktoren, Negative Control-Outcomes) 	Sicherstellung zeitlicher Synchronisierung: <ul style="list-style-type: none"> • Emulated Target Trial

Übergeordnetes Studienkonzept

Methodische Herausforderungen

2002	Korrekturfaktor Erstbeschreibung <i>Duffy et al.</i>		Selbstselektionsbias = „Healthy Screenee Bias“ (Confounding)	Misalignment Bias (zeitabhängige / Design- induzierte Verzerrung)
2004				
2006				
2008		Verzerrung durch	Strukturelle Unterschiede zwischen MSP-Teil-	Fehlende zeitliche Synchronisierung von

Hohe Komplexität an methodischen Herausforderungen
 → Anwendung moderner epidemiologischer
 Lösungskonzepte in beiden Auswertungsansätzen

2016	<i>Spix et al.</i> Emulated Target Trial Konzept <i>Hernán / Robins</i>		Strukturgleichheit: • Direkte Verfahren (Propensity Score-Methodik) • Indirekte Verfahren (Korrekturfaktoren, Negative Control-Outcomes)	Synchronisierung: • Emulated Target Trial
2018	Emulated Target Trial Koloskopie <i>García-Albéniz et al.</i>			
2020	Emulated Target Trial Mammographie <i>García-Albéniz et al.</i>			
2022	Negative Control Outcomes Mammographie <i>Lousdal et al.</i>			
2024				

F O R S C H U N G S V O R H A B E N

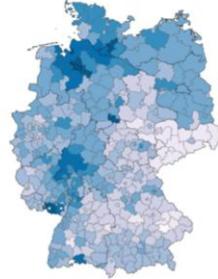
Bevölkerungsbasierter Ansatz



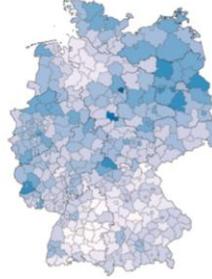
Universität Münster:
LKR NRW, IT.NRW

- Vollerfassung einer räumlich definierten Teilbevölkerung
- Detaillierte Informationen zu Krebserkrankungen

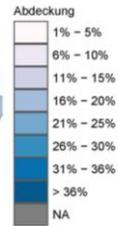
Kassenbasierter Ansatz



BIPS:
AOK Bremen/Bremerhaven,
DAK, hkk und TK



Universität Bremen*
BARMER
*Zugriff über W-DWH



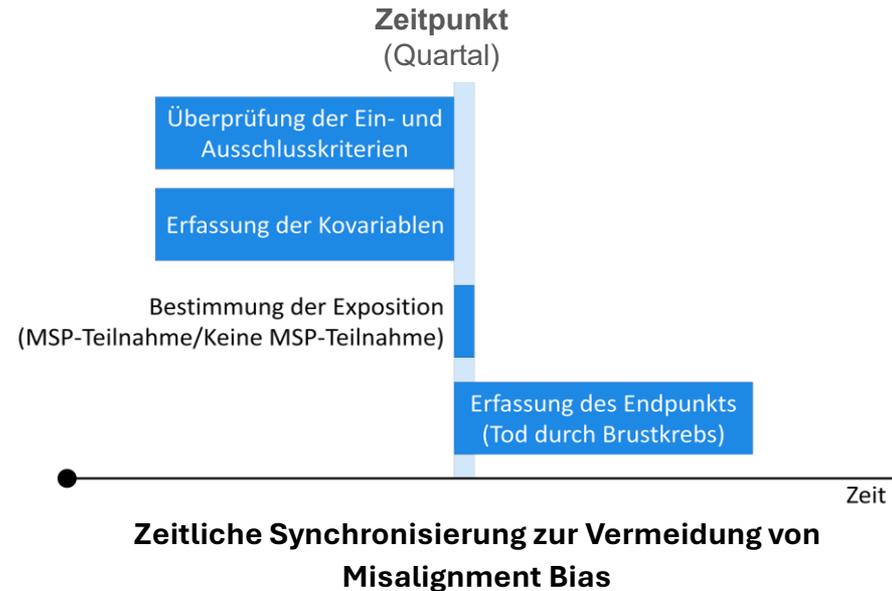
- Deutschlandweite Abdeckung durch die Studienbevölkerung
- Detaillierte zeitaufgelöste Informationen zu möglicher Selbstselektion

Kassenbasierter Ansatz

Kassenbasierter Ansatz

Studiendesign (basierend auf Emulated Target Trial)

- **Emulated Target Trial**
 - Nachahmung sequentieller „Trials“, Start jeweils zu Quartalsbeginn
 - Mehrfacher Einschluss möglich
- Einschluss: Frauen (50-69 Jahre), 2009-2016
- Nachbeobachtungszeit bis Ende 2018 (max. 10 Jahre)



Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

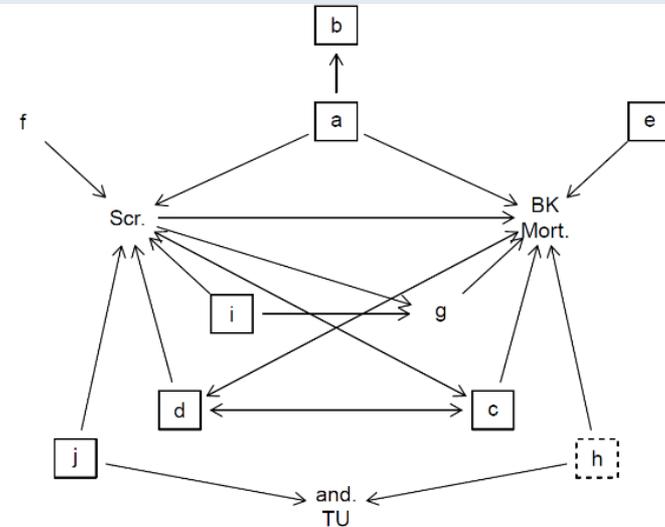
	Keine MSP-Teilnahme	MSP-Teilnahme
BIPS	n*=13.945.205	n*=632.098
SOCIUM	n*=8.522.070	n*=349.585

* Mehrfacher Einschluss von Individuen

Kassenbasierter Ansatz

Auswertungsstrategien

Direktes Verfahren zur **Korrektur des Selbstselektionsbias** (Confounding) über **Propensity Score-Methodik**

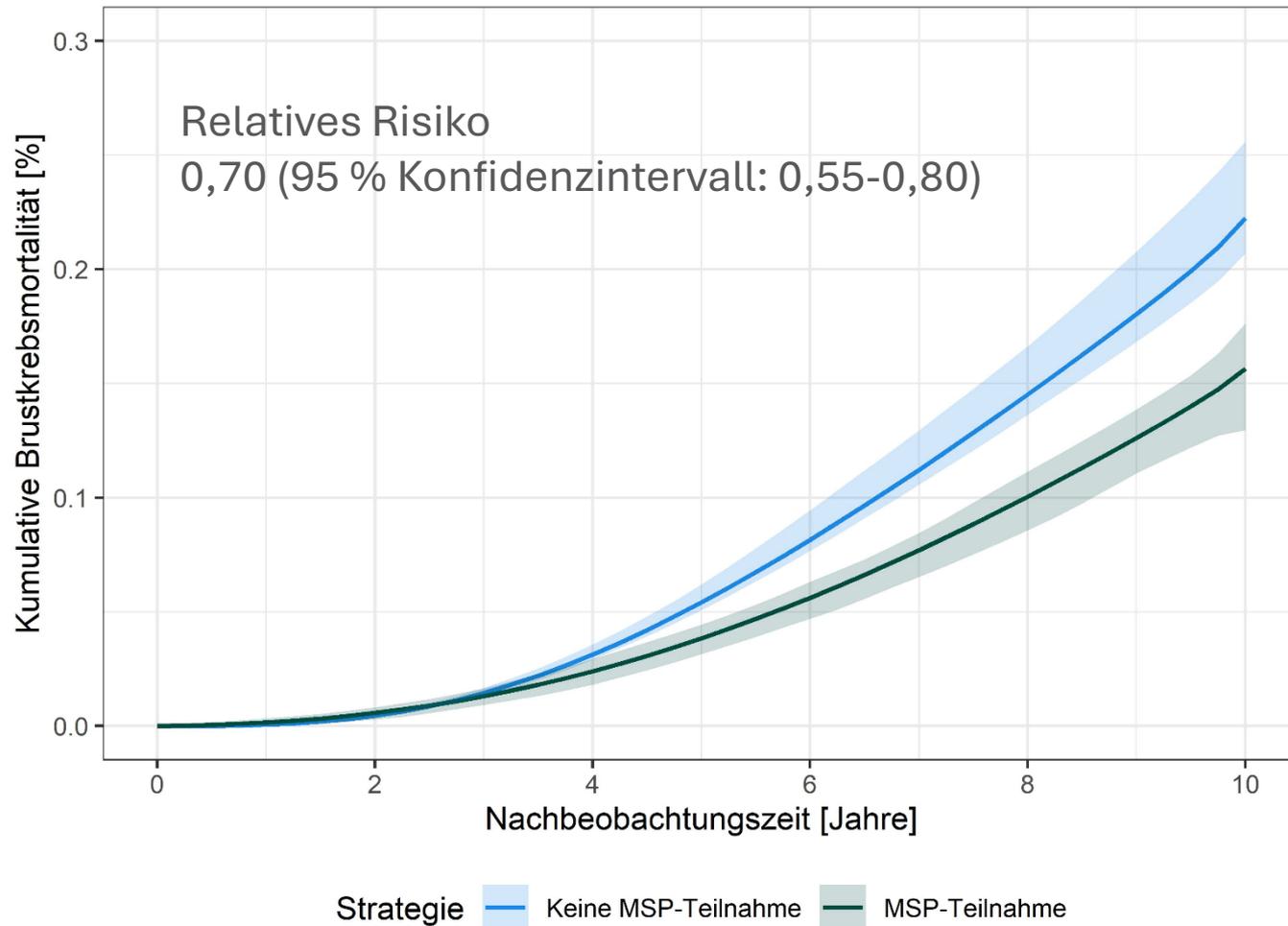


Umfassende **ergänzende Analysen** zur **Prüfung** der

- **Robustheit** der Ergebnisse (mögliches ungemessenes Confounding)
 - Vergleich mit einem anderen Endpunkt (Darmkrebsinzidenz)
 - Einschränkung der Studienkohorte auf gesundheitsbewusste Frauen
 - Prüfung des Einflusses von hier ungemessenen Confoundern
- **Plausibilität** der Ergebnisse
 - Deskriptiver Vergleich der Stadienverteilung von MSP-Teilnehmerinnen und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen

Kassenbasierter Ansatz

BIPS (Keine MSP-Teilnahme vs. MSP-Teilnahme)

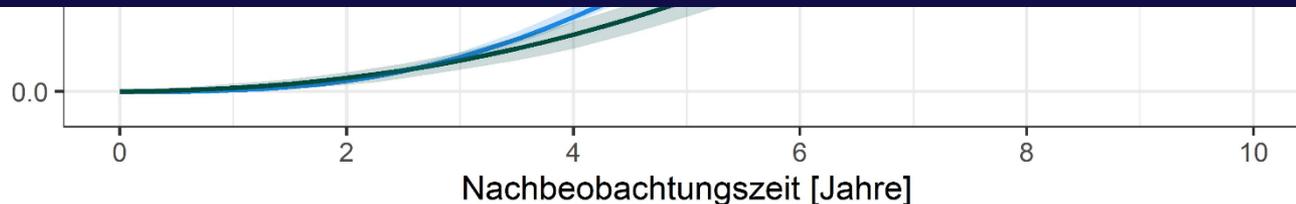


Kassenbasierter Ansatz

BIPS (Keine MSP-Teilnahme vs. MSP-Teilnahme)



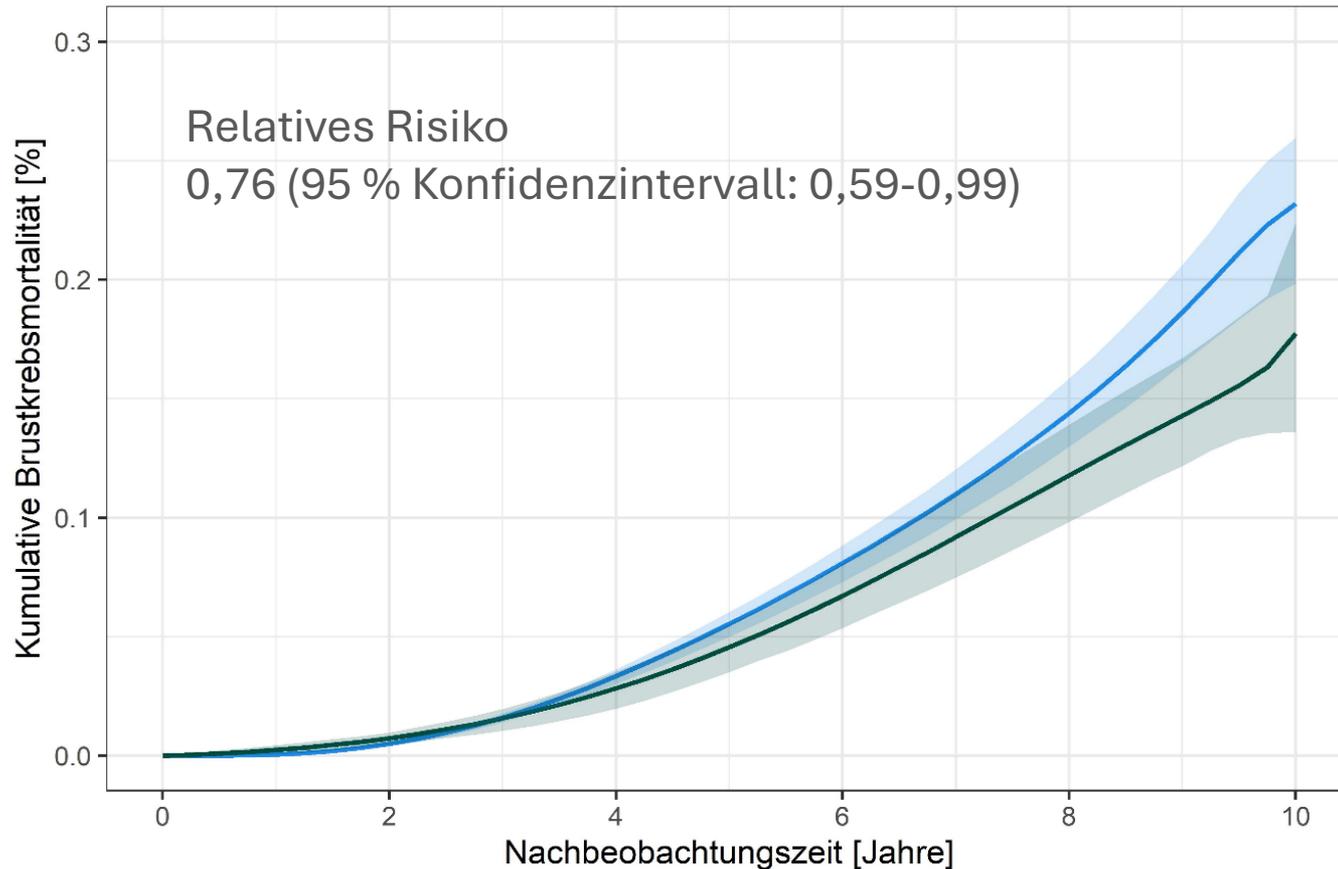
**Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch
MSP-Teilnahme um etwa 30 %**



Strategie — Keine MSP-Teilnahme — MSP-Teilnahme

Kassenbasierter Ansatz: Validierung

SOCIUM (Keine MSP-Teilnahme vs. MSP-Teilnahme)



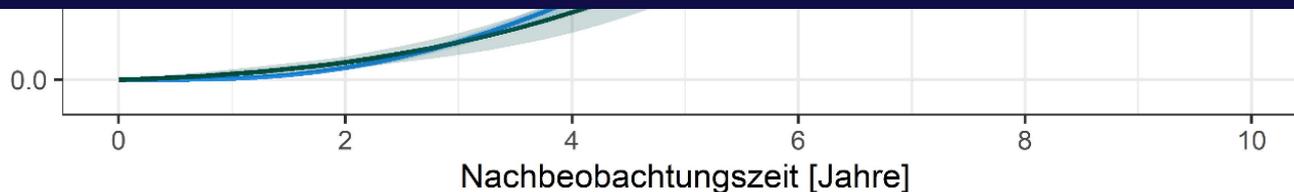
Strategie — Keine MSP-Teilnahme — MSP-Teilnahme

Kassenbasierter Ansatz: Validierung

SOCIUM (Keine MSP-Teilnahme vs. MSP-Teilnahme)



- **Ergebnisse insgesamt sehr konsistent**
- Kleinere Fallzahl → breitere Konfidenzintervalle
- 1 Jahr weniger Vorbeobachtungszeitraum
→ tendenziell Unterschätzung des Effekts



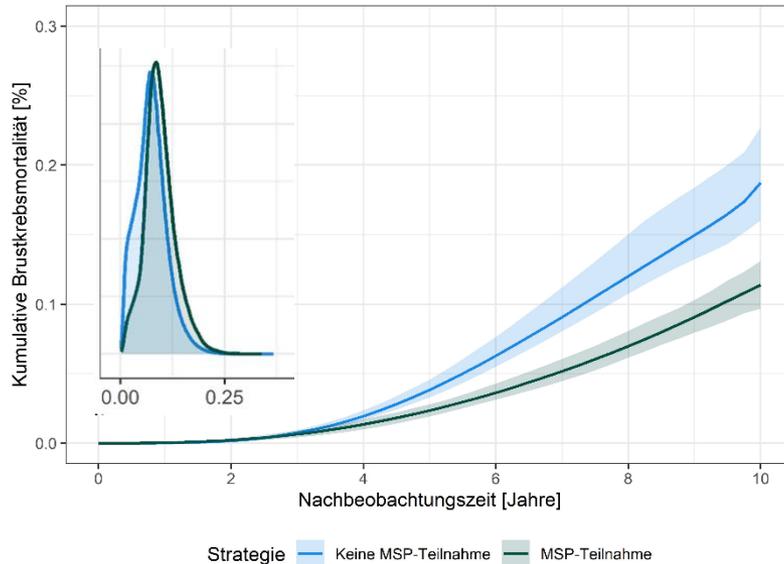
Strategie — Keine MSP-Teilnahme — MSP-Teilnahme

Kassenbasierter Ansatz

Ergänzende Analysen: Prüfung der Robustheit und Plausibilität

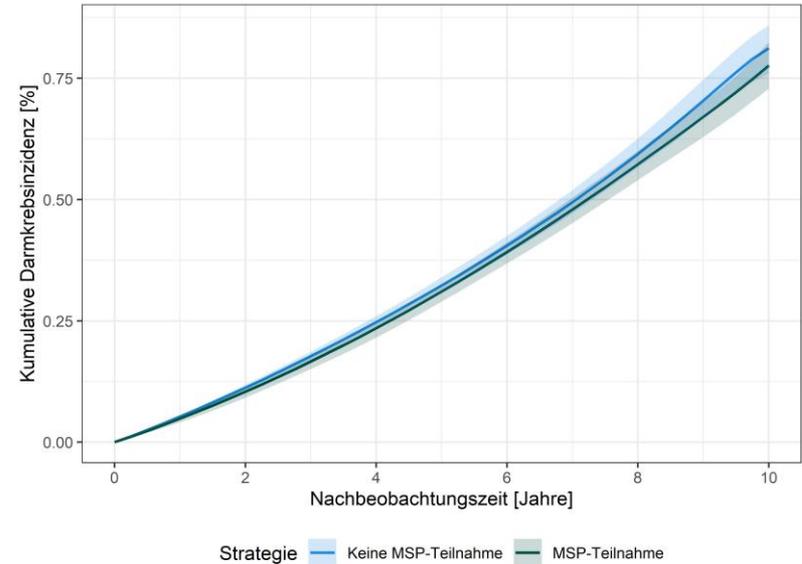
Einschränkung der Studienkohorte

Gesundheitsbewusste Frauen (Restriktion)



Vergleich mit anderem Endpunkt

Darmkrebsinzidenz



Prüfung des Einflusses von hier ungemessenen Confoundern

Familienanamnese
Rauchen

$$RR = \frac{ARR}{\left[\frac{P_{c1}(RR_{CD} - 1) + 1}{P_{c0}(RR_{CD} - 1) + 1} \right]}$$

RR: Anhand von externen Informationen adjustiertes, relatives Risiko
ARR: Relatives Risiko aus der Hauptanalyse
 P_{c0} : Prävalenz der Störgröße unter Nicht-Exponierten
 P_{c1} : Prävalenz der Störgröße unter Exponierten
 RR_{CD} : Assoziation zwischen Störgröße und Zielvariable

Plausibilitätsprüfung

Stadienverteilung

Brustkrebs mit Fernmetastasen bei Diagnose	
Keine MSP-Teilnahme	MSP-Teilnahme
10,2 %	4,6 %

Kassenbasierter Ansatz

Ergänzende Analysen: Prüfung der Robustheit und Plausibilität

Einschränkung der Studienkohorte

Gesundheitsbewusste Frauen (Restriktion)



Strategie — Keine MSP-Teilnahme — MSP-Teilnahme

Vergleich mit anderem Endpunkt

Darmkrebsinzidenz



Strategie — Keine MSP-Teilnahme — MSP-Teilnahme

P
U
F
F

Kein Hinweis auf
Verzerrung durch
ungemessenes
Confounding

P
St
E
K
1

Hohe Plausibilität der
Ergebnisse

Bevölkerungsbasierter Ansatz



Universität Münster:
LKR NRW, IT.NRW

- Vollerfassung einer räumlich definierten Teilbevölkerung
- Detaillierte Informationen zu Krebserkrankungen

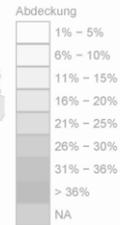
Kassenbasierter Ansatz



BIPS:
AOK Bremen/Bremerhaven,
DAK, hkk und TK



Universität Bremen*
BARMER
*Zugriff über W-DWH



- Deutschlandweite Abdeckung durch die Studienbevölkerung
- Detaillierte zeitaufgelöste Informationen zu möglicher Selbstselektion

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Datenbasis

Datengrundlage

- **LKR NRW (2005-2019)**
 - Informationen zur MSP-Teilnahme
 - Krebserkrankungen (45-80 Jahre)
 - Sterbefälle (50-84 Jahre)

- **IT.NRW (2005-2019)**
 - Anzahl an Frauen (50-69 Jahre) in NRW je Altersgruppe und Kalenderjahr

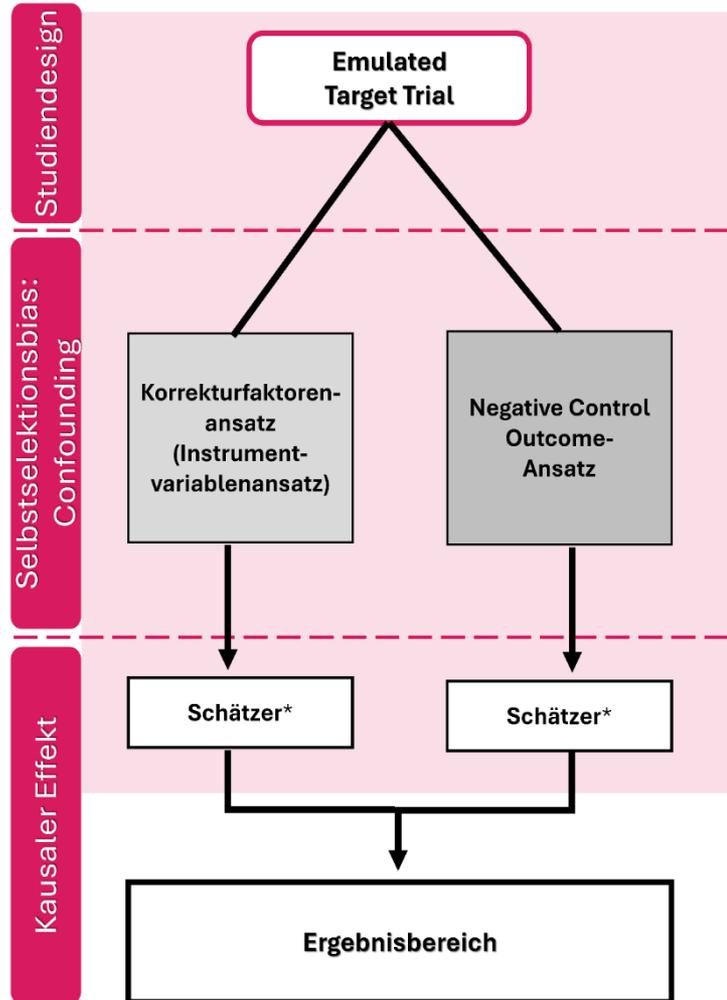
Studienpopulation

Frauen (50-69 Jahre) in NRW im Zeitraum von 2009 bis 2016 (Nachbeobachtung bis 2019)

MSP-Teilnehmerinnen	MSP-Nicht-Teilnehmerinnen
Informationen zu Krebserkrankungen und Sterbefällen	Krebserkrankung und/oder Sterbefall
	keine Krebserkrankung und kein Sterbefall
Analysen auf Basis von Daten zu 3.340.333 Frauen	

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Auswertungsstrategien

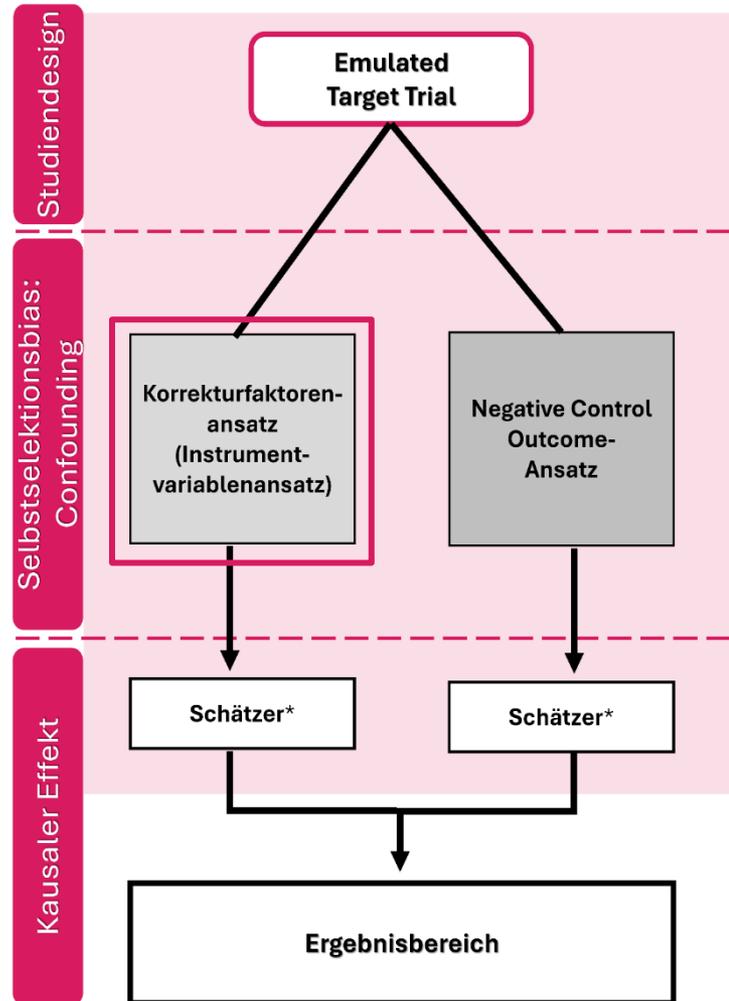


- Studieneinschluss: 2009-2016
- 1 Trial pro Quartal
- Nachbeobachtungszeit bis Ende 2019

* In den Schätzern sind jeweils mehrere Schätzer inbegriffen.

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Auswertungsstrategien



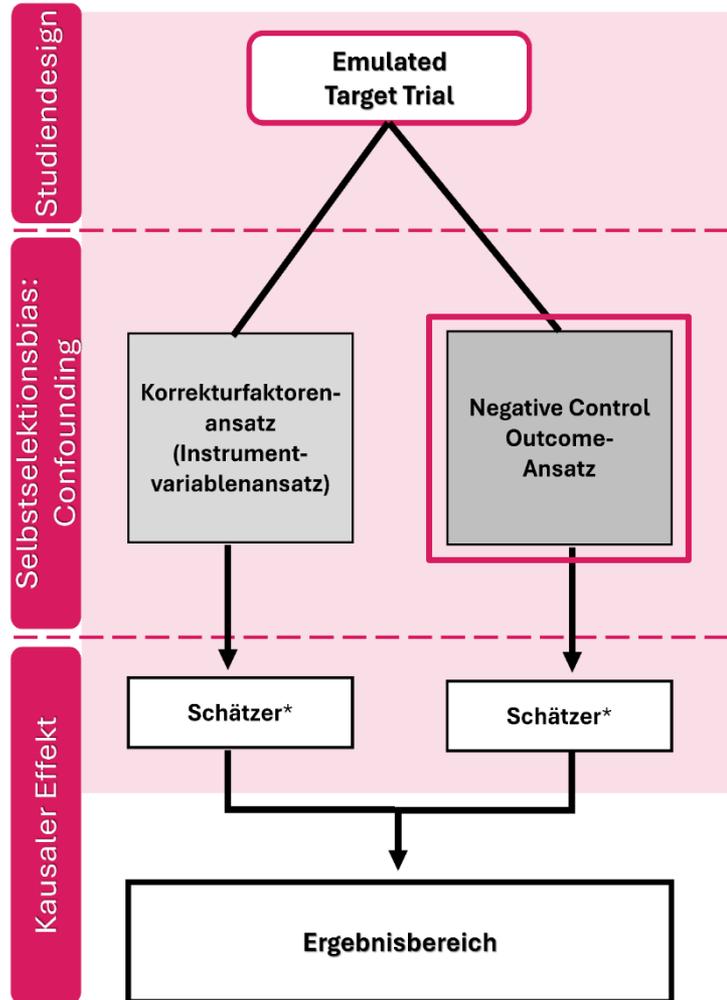
Nutzung einer externen Vergleichsgruppe ohne MSP

- Frauen (50-69 Jahre) in NRW vor Einführung des MSP (2000-2004)
- Berücksichtigung eines **Trendfaktors** aufgrund von Fortschritten in Diagnostik und Therapie

* In den Schätzern sind jeweils mehrere Schätzer inbegriffen.

Bevölkerungsbasierter Ansatz

Auswertungsstrategien



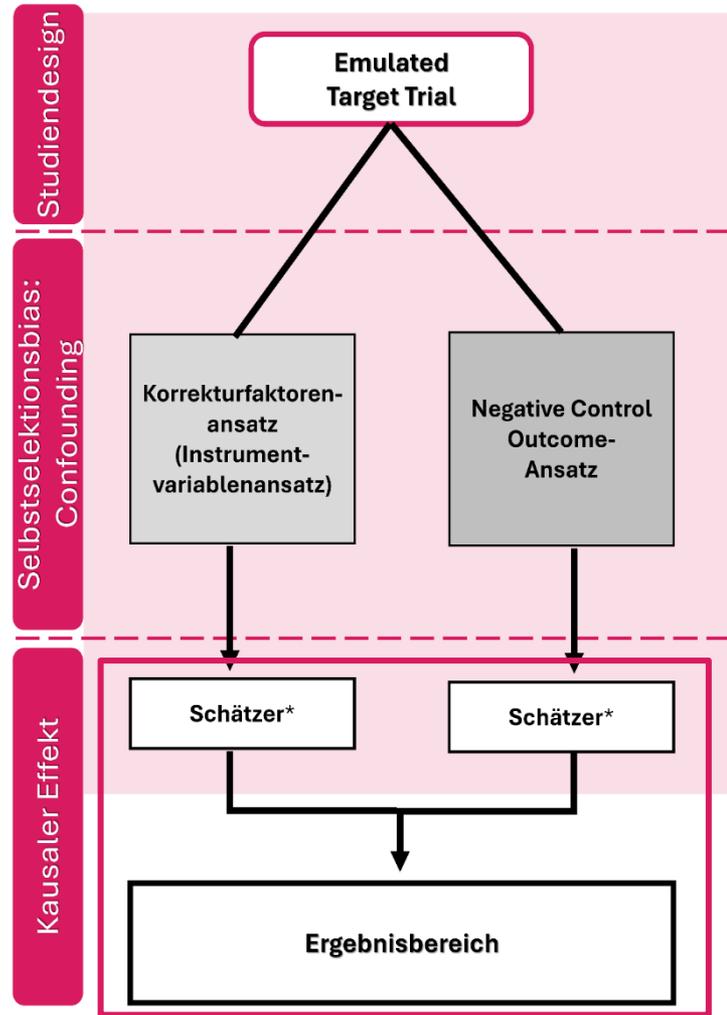
Vergleich mit einem anderen Endpunkt in der gleichen Studienbevölkerung

- **Wiederholung der Analysen**, jedoch nicht mit dem Endpunkt „Tod durch Brustkrebs“, sondern mit den Endpunkten
 - **Tod durch Ovarialkarzinom**
 - **Tod durch Pankreaskarzinom**
- Voraussetzung: Endpunkt nicht kausal mit einer MSP-Teilnahme verbunden, aber gleiche Strukturunterschiede

* In den Schätzern sind jeweils mehrere Schätzer inbegriffen.

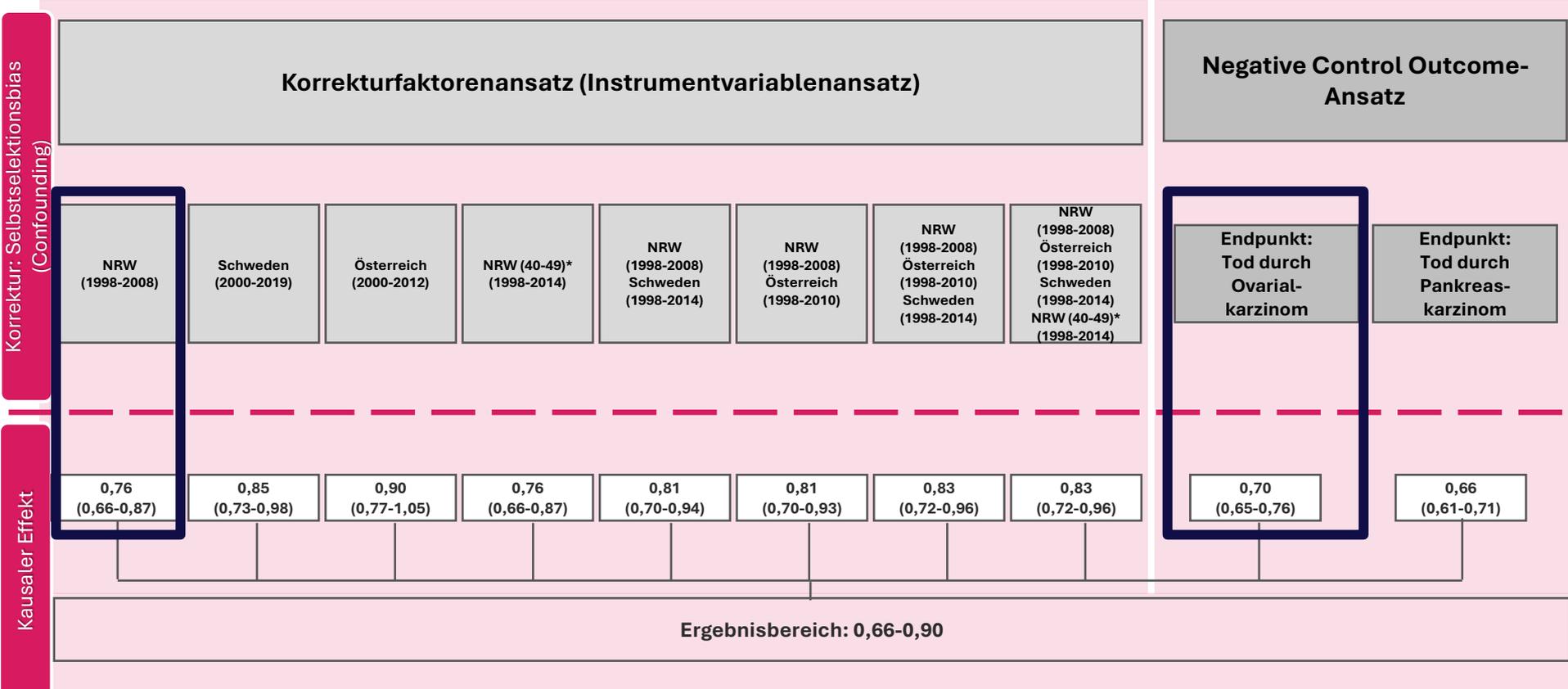
Bevölkerungsbasierter Ansatz

Auswertungsstrategien



* In den Schätzern sind jeweils mehrere Schätzer inbegriffen.

Bevölkerungsbasierter Ansatz – Ergebnisübersicht



* Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998-2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

Bevölkerungsbasierter Ansatz – Ergebnisübersicht

Korrekturfaktorenansatz (Instrumentvariablenansatz)

Negative Control Outcome-Ansatz

**Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch
MSP-Teilnahme um 24 bzw. 30 %**

Ergebnisbereich: 0,66-0,90

Korrektur: Selbstselektionsbias
(Confounding)

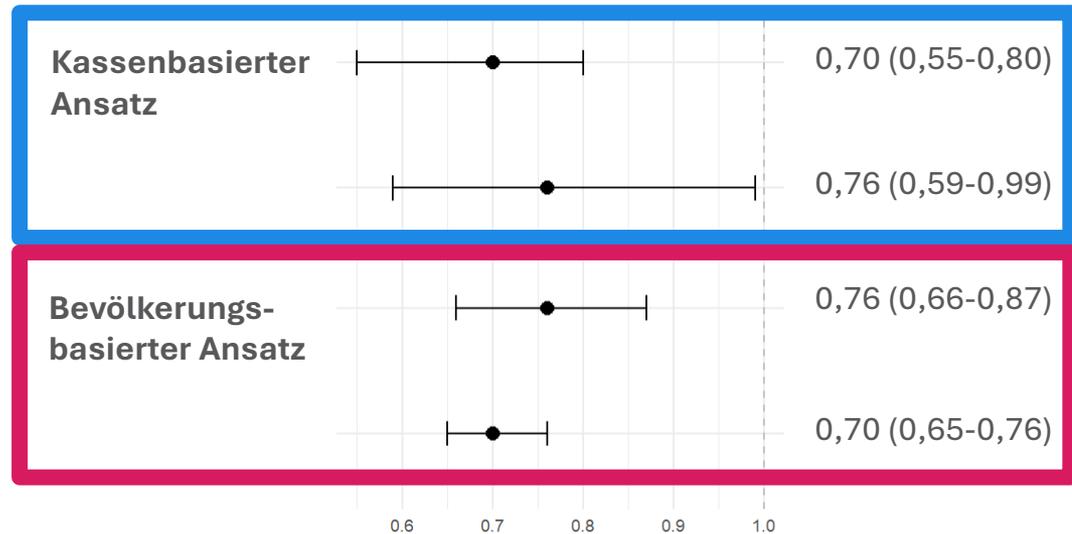
Kausaler Effekt

* Neben den Frauen im anspruchsberechtigten Alter (50 bis 69 Jahre, 1998-2008) wird hier auch die angrenzende Altersgruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen (1998 bis 2014) berücksichtigt.

Zusammenfassung und Diskussion

Zusammenfassung und Diskussion

- Hohe Evidenz für eine **Reduktion** der **Brustkrebssterblichkeit** um **20-30 %** durch Teilnahme am MSP über die **verschiedenen Ansätze** hinweg



- **Jeder vierte Brustkrebstodesfall** in der anspruchsberechtigten Altersgruppe kann durch die MSP-Teilnahme verhindert werden
- **Konservative Effektschätzung:** Bei Analysen wurden sichergestellt, dass eine Überschätzung des Effekts in jedem Fall verhindert wird

Zusammenfassung und Diskussion

- Nutzung der **komplementären Stärken** der **unterschiedlichen Datenquellen** in den verschiedenen Ansätzen
- Systematische und umfassende Überprüfung der **Robustheit der Ergebnisse** innerhalb der Ansätze
 - Verzerrung durch Selbstselektion erfolgreich kontrolliert
 - Andere Verzerrungsquellen durch Emulated Target Trial vermieden
- Hohe **Konsistenz der Ergebnisse** über die verschiedenen Ansätze hinweg, trotz unterschiedlicher Datenquellen und Herangehensweisen

Zusammenfassung und Diskussion

- Auftrag: **Evaluation des Nutzens** des Mammographie-Screening-Programms in Bezug auf eine mögliche Reduktion der Brustkrebsmortalität
- Keine Aussage zu mit dem Mammographie-Screening-Programm verbundenen Risiken (→ **Nutzen-Risiko-Bewertung** durch das BfS)
- Bisher umfassendste **Analyse** des **größten europäischen Früherkennungsprogramms**
- Auch **international** keine vergleichbare Evaluation des Mammographie-Screening-Programm dieser Art → Ergebnisse damit auch **für andere Länder von großer Relevanz**

Ausblick

Ausblick

- **Weiterführung der Evaluation** des MSP in Zeiten sich verändernder Rahmenbedingungen sinnvoll (und mit relativ wenig Aufwand möglich)
 - Zukünftige Rolle der **Tomosynthese**
 - Einsatz von **MRT**-basierten Verfahren
 - Einsatz von **KI-basierten Algorithmen** zur Unterstützung der Befundung
 - **Ausweitung** der anspruchsberechtigten **Altersgruppe**
 - Berücksichtigung fortlaufender Verbesserungen in der **Therapie**
- Entwicklung eines **methodischen Rahmenwerks** für künftige **Evaluationen von (auch anderen) Früherkennungsprogrammen**

Vorbereitung der Abschlussveranstaltung

Universität Münster

Laura Buschmann

Julia Böhnke

Heike Minnerup

Hans-Werner Hense

SOCIUM

Jonas Czwikla

LKR NRW

Sven Eppe

BIPS

Malte Braitmaier

Miriam Heinig

Ulrike Haug

Danksagung

Datenbereitstellende Institutionen

IT.NRW

Kassenärztliche Vereinigungen (KV)

KV Nordrhein und KV Westfalen-Lippe

Kooperationsgemeinschaft Mammographie GbR

Krankenkassen

AOK Bremen/Bremerhaven

AOK Niedersachsen

AOK Nordwest

BARMER

DAK

hkk

TK

Krebsregister

Bayerisches Krebsregister

Epidem. Krebsregister Niedersachsen

Landeskrebsregister NRW

Institutionen, die in den Machbarkeits- oder Hauptstudien beteiligt waren

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin

Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Münster (ehemals: Institut für Klinische Radiologie)

Nationales Centrum für Tumor- erkrankungen Dresden (NCT/UCC) (ehemals: Tumorepidemiologie, UniversitätsKrebsCentrum Dresden; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, an der Technischen Universität Dresden)

Vorhabenspezifische Vertragspartner des LKR NRW KV-IT, PLRI, SCENID, ZTG

Danksagung

Mitarbeiter*innen, die direkt im Forschungsvorhaben gearbeitet haben

Arbeitsgemeinschaft

Deutscher

Tumorzentren e.V., Berlin

Hagen Barlag

Kees Kleihues-van Tol

Monika Klinkhammer-Schalke

Richard Wurlitzer

BIPS Bremen

Malte Braitmaier

Vanessa Didelez

Antonios Douros

Steffen Dreger

Dirk Enders

Anja Gabbert

Ulrike Haug

Miriam Heinig

Bianca Kollhorst

Ingo Langner

Inga Schaffer

Florence Zeeb

Hajo Zeeb

Klinik für Radiologie

des

Universitätsklinikums

Münster (ehemals:

Institut für klinische

Radiologie)

Walter Heindel

Tobias Krähling

Horst Lenzen

Landeskrebsregister

NRW

Sebastian Bartholomäus

Martin Drees

Sven Eppe

Oliver Heidinger

Jasper Heilmann

Johannes Hüsing

Manuel Jerosch

Laura Khil

Florian Oesterling

Andres Schützendübel

Andreas Stang

Ina Wellmann

Nationales Centrum

für Tumorerkrankungen

Dresden (NCT/UCC)

(ehemals:

Tumorepidemiologie

Dresden)

Olaf Schoffer

Stefanie Klug

SOCIUM Bremen

Jonas Czwikla

Klaus Giersiepen

Franziska Heinze

Heinz Rothgang

Universität Münster

Maren Bastos

Julia Böhnke

Nadine Bonberg

Bettina Braun

Laura Buschmann

Andrea Fuhs

Hans-Werner Hense

Veronika Jäger

André Karch

Nicole Kubiak

Marlies Kuhlmann

Heike Minnerup

Nicole Niehoff

Anna Röhlig

Nicole Rübsamen

Jennifer Sobiech-Wolf

Hanna Wellmann

Ina Wellmann

Jürgen Wellmann