

Aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B)
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann



**Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs
in einer überwiegend ländlich geprägten Region**

Provision of breast cancer care in a mainly rural area

Dissertation
zur Erlangung des Doctor of Philosophy (PhD)
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Sektion: Clinical Sciences

vorgelegt von

Stephanie Stangl

aus

Neuburg a. d. Donau

Würzburg 2022



Eingereicht am:
Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/-r:

1. Betreuer: Prof. Dr. med. Peter Heuschmann,
Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

2. Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. Christoph Otto,
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Kinderchirurgie
des Universitätsklinikums Würzburg

3. Betreuer: Prof. Dr. med. Achim Wöckel,
Frauenklinik und Poliklinik
des Universitätsklinikums Würzburg

4. Betreuer: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic,
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Abstract	1
2 Zusammenfassung	2
3 Hintergrund	4
3.1 Pathologie der malignen Neoplasien der Brust	4
3.2 Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität	5
3.3 Behandlung von Brustkrebs	7
3.3.1 Früherkennung und Diagnose	7
3.3.2 Therapien	8
3.3.3 Rehabilitation und Nachsorge	11
3.3.4 Palliative Versorgung	12
3.3.5 Besondere Subgruppen	14
3.4 Herausforderungen für die onkologische Versorgung in Deutschland	15
3.4.1 Sektorübergreifende und flächendeckende Versorgung	15
3.4.2 Regionale Disparitäten	16
3.5 Qualität der Versorgung	19
3.5.1 Qualitätssicherung bei Brustkrebs	20
3.5.2 Strukturqualität	21
3.5.3 Prozessqualität	22
3.5.4 Outcomequalität	23
3.6 Rolle der klinischen, onkologischen Leitlinien	25
3.6.1 Stufenklassifikation	27
3.6.2 S3-Leitlinie Mammakarzinom	28
4 Forschungsziele und Fragestellungen	30
4.1 Teilprojekt A: Pilotstudie des BRE-4-MED-Registers	30
4.2 Teilprojekt B: Erreichbarkeit evidenzbasierter Versorgungsstrukturen	33
5 Methoden und Materialien	34
5.1 Teilprojekt A: Das BRE-4-MED-Register	35
5.1.1 Populationen und Rekrutierung	35
5.1.2 Datendefinitionen	36
5.1.3 Statistische Analysen	41
5.1.4 Ethik und Datenschutz	42

5.2	Teilprojekt B: Erreichbarkeitsanalyse evidenzbasierter Strukturen.....	44
5.2.1	Population und Datenkollektiv.....	44
5.2.2	Datendefinitionen.....	44
5.2.3	Kriterien für die Unterscheidung von städtisch und ländlich.....	49
5.2.4	GIS-Analyse und statistische Analysen.....	50
5.2.5	Ethik und Datenschutz.....	51
6	Ergebnisse.....	52
6.1	Publikation A.....	52
6.1.1	Zusammenfassung.....	52
6.1.2	Manuskript A – as published.....	54
6.1.3	Supplemental zu Manuskript A – as published.....	66
6.2	Publikation B.....	68
6.2.1	Zusammenfassung.....	68
6.2.2	Manuskript B – as published.....	70
6.2.3	Supplemental zu Manuskript B – as published.....	84
7	Diskussion.....	101
7.1	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse.....	101
7.2	Diskussion der Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Studien.....	102
7.3	Ausblick und künftiger Forschungsbedarf.....	105
7.4	Stärken und Limitationen.....	110
8	Schlussfolgerung.....	114
9	Literaturverzeichnis.....	116
	Appendix.....	130
	Dissertation Based on Several Published Manuscripts.....	130
	Statement of individual author contributions and of legal second publication rights.....	132
	Statement of individual author contributions to figures/tables/chapters included in the manuscripts.....	134
	Danksagung.....	136
	Curriculum Vitae.....	138
	Affidativ.....	139

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf männliche, weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Zwei Ausnahmen bilden „Patientin“ oder „Teilnehmerin“: Hier wird durchgehend die weibliche Form verwendet, welche auch männliche und andere Geschlechteridentitäten mit Brustkrebs meint.

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APV	Allgemeine Palliativversorgung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BBSR	Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung
BET	Brusterhaltende Therapie
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRE-BY-MED	Breast Cancer Care in Bavaria for patients with metastatic disease
BRE-4-MED	Breast Cancer Care for patients with metastatic disease
BRENDA	Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMP	Disease Management Program
EORTC-QoL	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ER	Östrogenrezeptor
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GIS	Geographische Informationssoftware
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRQL	Health-related Quality of Life
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayern
MBM	Mind-Body-Medicine
mHealth	Mobile Health
NKP	Nationaler Krebsplan
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
PAKO	Transsektorale Entwicklung der Patientenkompetenz bei Frauen mit Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren
PR	Progesteronrezeptor
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PROMs	Patient-reported outcome measures
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung

SHIP	Study of Health in Pomerania
SLND	Sentinellymphknoten-Dissektion
SPV	Spezialisierte Palliativversorgung
TNM	Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastasen
TRANSIT	Transregionales Netzwerk für Schlaganfallintervention mit Telemedizin
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Population und Quelle der Primär- und Sekundärdaten beider Promotionsteilprojekte	34
Tabelle 2: Übersicht der für die BRE-4-MED-Registerstudie gewählten Endpunkte, Erhebungszeitpunkte und Erhebungsmodalitäten (modifiziert nach Stangl et al. (2020) ¹¹⁴).....	37
Tabelle 3: Indikatoren für die Kontrolle der Leitliniengerechten Therapie (gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.1 (2017) ^{114, 121})	39
Tabelle 4: Machbarkeitskriterien der BRE-4-MED-Pilotstudie (modifiziert nach Stangl et al. (2020) ¹¹⁴).....	41
Tabelle 5: Überblick der PKW-Fahrzeiten, Informationsquellen für Adressdaten, sektorale Zuordnung und Biasbewertung von ausgewählten Versorgungsstrukturen (modifiziert nach Stangl et al. (2021) ¹¹⁵).....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikationsstufen für Leitlinien (S1-S3) gemäß der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AMWF) (modifiziert nach dem Regelwerk der AWMF (2020)¹) 28

1 Abstract

For the diagnosis and treatment of breast cancer evidence- and consensus-based recommendations are provided by the national S3-guideline. The comprehensive clinical cancer registries provide intersectoral and multispecialty data on diagnosis and therapy for quality assurance. However, information on patient-reported outcome measures (PROMs) are still lacking. With demographic change, breast cancer will continue to increase, especially in rural areas. Therefore, care structures should be accessible to all patients. A patient-centered registry concept (Breast Cancer Care for patients with metastatic disease (BRE-4-MED)) has been developed for metastatic breast cancer. The concept was tested in a pilot study utilizing predefined feasibility criteria. Bavaria-wide accessibility to breast cancer-specific care structures was studied using a Geographic Information System (GIS) analysis. Guideline recommendations and results of the BRE-4-MED pilot study were used to identify relevant care structures. Thirty-one patients (96.8% female) from four certified breast centers of Mainfranken participated. The results of the pilot study show that the integration of primary and secondary data from different sources into a central database is feasible and the underlying organizational processes (e.g., data linkage with the cancer registry, central follow-up survey) worked out. The results of the accessibility analysis show that women from urban regions had a higher chance of reaching selected care structures than women from rural regions. This relationship was most pronounced for border-close areas. This thesis highlights opportunities for patient-centered and quality-assured breast cancer care regardless of patients' residence.

2 Zusammenfassung

Für die Diagnose und Therapie von Brustkrebs existiert die nationale evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie. Die klinischen Krebsregister stellen sektor- und facharztübergreifende Diagnose- und Therapiedaten zur Qualitätssicherung bereit. Bislang fehlen jedoch Daten bezüglich *patient-reported outcome measures* (PROMs). Aufgrund des demographischen Wandels werden Brustkrebserkrankungen vor allem in ländlichen Regionen weiter zunehmen, weshalb Versorgungsstrukturen für alle Patientinnen erreichbar sein sollten. Es wurde ein patientenorientiertes Registerkonzept (*Breast Cancer Care for patients with metastatic disease* (BRE-4-MED)) für den metastasierten Brustkrebs entwickelt und hinsichtlich vordefinierter Machbarkeitskriterien pilotiert. An der BRE-4-MED-Pilotstudie nahmen 31 Patientinnen (96.8% weiblich) teil. Die bayernweite Erreichbarkeit zu brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen wurde mithilfe einer *Geographic Information System* (GIS)-Analyse untersucht. Anhand von Leitlinienempfehlungen und Ergebnissen der BRE-4-MED-Pilotstudie wurden relevante Versorgungsstrukturen identifiziert. Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigen, dass die Integration von Primär- und Sekundärdaten aus verschiedenen Quellen in ein zentrales Studienregister machbar ist und die erforderlichen organisatorischen Prozesse (z. B. *data linkage* mit Krebsregister) funktionieren. Die Ergebnisse der Erreichbarkeitsanalyse verdeutlichen, dass es keine bayernweite Erreichbarkeit zu brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen gibt. Am stärksten war dieser Zusammenhang in grenznahen Regionen ausgeprägt. Die vorliegende Arbeit zeigt Chancen für eine

patientenorientierte, qualitätsgesicherte Brustkrebsversorgung unabhängig vom Wohnort auf.

3 Hintergrund

Brustkrebs (International Classification of Disease (ICD)-10: C50) ist die häufigste bösartige Neoplasie der Frau in Deutschland^{2, 3}. Auch Männer können von Brustkrebs betroffen sein. Für dieses Kollektiv stellt Brustkrebs jedoch eine seltene Erkrankung dar: Von 100 Neuerkrankungen ist ein Mann betroffen⁴.

3.1 Pathologie der malignen Neoplasien der Brust

Die international gebräuchlichste Einteilung von Brustkrebs erfolgt anhand der TNM-Klassifizierung. Diese wurde im letzten Jahrhundert von Pierre Denoix entwickelt und wird seither vom *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* und der *Union for International Cancer Control (UICC)* weitergeführt⁵. Die TNM-Einteilung orientiert sich hierbei an folgenden anatomischen Kriterien: Tumorgröße (T) mit Beurteilung der Filtration von benachbartem Gewebe (Kategorien: T0 bis T4), Nodalstatus (N) der regionalen Lymphknoten (Kategorien: N0 bis N3) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) (Kategorien: M0 und M1)⁶. Mithilfe der TNM-Klassifizierung kann eine prognostische Einschätzung hinsichtlich Rezidiv- und Mortalitätsrisiko getroffen werden⁷. Schließlich können die verschiedenen T-, N- und M-Klassen weiter zusammengefasst werden, woraus die UICC-Stadien von 0 bis IV resultieren⁷. Dies erlaubt es, weitere Entscheidungen für oder gegen eine Therapieform zu diskutieren oder ein Kollektiv homogener Studienteilnehmerinnen zu gruppieren⁷. Neben der Einteilung in Stadien (*Staging*) erfolgt auch die Einteilung basierend auf der histologischen Differenzierung, dem sogenannten *Grading*, anhand

folgender Kriterien: drüsenartig oder tubuläre Differenzierung des Tumors, Kernpleomorphie, Mitoserate⁷. Mit der Identifikation der therapeutisch und prognostisch relevanten Hormon- und Rezeptorstatus und der Entwicklung zielgerichteter Therapien gewann auch die Bestimmung molekularbiologischer Parameter zunehmend an Bedeutung. Routinemäßig werden der *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptor (PR) bestimmt. So konnte neben der anatomischen Stadien-Einteilungen (wie TNM, UICC) auch eine Typisierung molekularbiologischer Subtypen unter Hinzunahme des Proliferationsmarkers Ki-67 festgelegt werden: Luminal A (ER oder PR oder beide positiv, HER2 negativ, geringe Proliferation), Luminal B (ER oder PR oder beide positiv, HER2 negativ, hohe Proliferation), Erb-B2 (luminaler Subtyp: ER oder PR oder beide positiv, HER2 positiv; nicht-luminaler Subtyp: ER oder PR oder beide negativ, HER2 positiv), Basal-like (triple-negativer Brustkrebs)⁸. Vor allem für frühe, noch nicht-metastasierte Brustkrebsstadien lassen sich basierend auf diesen Subtypen und Genexpressionsprofilen personalisierte (systemische) Therapieentscheidungen treffen^{7,9}.

3.2 Epidemiologie: Inzidenz, Prävalenz und Mortalität

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 69.000 Frauen an Brustkrebs und ca. 19.000 versterben an den Folgen (Referenzzeitraum: 2015 und 2016)⁴. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 64 und für Männer bei 72 Jahren⁴. Fünf Jahre nach Diagnose leben noch 87 % der betroffenen Frauen und 77 % der Männer. Basierend auf Daten der US-Brustkrebsstatistik liegt das

5-Jahresüberleben für frühe Stadien zwischen 98 % und 92 %, für regional-fortgeschrittenen Brustkrebs bei 75 % und für Patientinnen mit Fernmetastasen bei 27 %¹⁰. Das mediane Gesamtüberleben der fernmetastasierten Erkrankung liegt bei ein bis vier Jahren und hängt u. a. auch vom molekularbiologischen Charakter des Tumors ab^{11, 12}. Mit 18 % aller Krebstodesfälle und mit 30 % aller Krebsneuerkrankungen stellt Brustkrebs für Frauen den jeweils höchsten Anteil verglichen mit anderen Tumorentitäten dar⁴. Im Zeitraum 1999 bis 2016 lässt sich ein Rückgang der alters-standardisierten Mortalität von ca. 30 auf 20 Fälle (pro 100.000; alter Europastandard) feststellen⁴. Mögliche Gründe für diesen Trend liegen im besseren Überleben aufgrund neuartiger Behandlungsmöglichkeiten, wie z. B. den rezeptor-spezifischen, zielgerichteten Therapien oder in Programmen zur Brustkrebsfrüherkennung¹³⁻¹⁵.

Diese Entwicklungen tragen dazu bei, dass Brustkrebs einen chronischen Krankheitsverlauf nimmt und daher ein Bedarf an kontinuierlicher Gesundheitsversorgung besteht. Mit Blick auf die geburtenstarken Jahrgänge der *Babyboomer*, welche nach und nach ab Mitte 2020 dieses Erkrankungsalter erreichen werden, ist daher eine Zunahme der inzidenten und prävalenten Brustkrebsfälle absehbar¹⁶. Pritzkeleit et al. schätzen, dass die Brustkrebsinzidenz in Deutschland bis 2050 (verglichen mit 2010) um 22 % (pro 100.000 Einwohner; rohe Rate) zunehmen wird¹⁷. Aufgrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme anderer chronischer Erkrankungen (z. B. Morbus Parkinson, Schlaganfall) wird es zu neuen Herausforderungen für die Gesundheitsversorgung führen und daher Strategien nötig werden, um das Gesundheitssystem an diesen erhöhten Bedarf

nach kontinuierlicher Versorgung älterer und multimorbider Patientinnen anzupassen^{16, 18, 19}.

3.3 Behandlung von Brustkrebs

Folgender Abschnitt gibt einen kurzen Umriss über die Behandlung von Brustkrebs von der Früherkennung bis zum palliativen Setting.

3.3.1 Früherkennung und Diagnose

Zur frühen Identifikation von potenziell malignen Veränderungen der Brustdrüse besteht für Gesetzlich-Versicherte-Frauen ein Anspruch auf folgende Früherkennungsuntersuchungen:

- Jährliche klinische Brustuntersuchung ab 30 Jahren bei dem behandelnden Gynäkologen;
- 2-jährliches Mammografie-Screening im Alter von 50 bis 69 Jahren in einer zertifizierten Screening-Einheit²⁰.

Insbesondere für das Mammografie-Screening existiert ausreichend Evidenz, welche einen Zusammenhang mit einer Reduktion der Brustkrebsmortalität zeigt^{21, 22}. So fanden Katalinic et al. in einer Studie mit aggregierten Daten von über 320.000 detektierten Brustkrebsfällen im Rahmen des qualitätsgesicherten Mammografie-Screenings heraus, dass neben dem erwarteten Anstieg an frühen invasiven Brustkrebsstadien und *Ductal carcinoma in situ* (DCiS)-Fällen auch eine Reduktion später Krebsstadien und der Mortalität mit dem Screening verbunden sind²³.

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung werden verdächtige Befunde weiter bioptisch abgeklärt, um mögliche falsch-positive Mammografie-Ergebnisse auszuschließen und dadurch auch den untersuchten Frauen Gewissheit geben zu können²⁴. Ferner kann bei Vorliegen definierter Kriterien (z. B. wenn mindestens drei Frauen in der Familie an Brustkrebs erkrankt sind oder ein Familienmitglied an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt ist) eine Testung auf genetische Marker für erhöhtes Brustkrebsrisiko (z. B. BRCA1, BRCA2) erfolgen und eine humangenetische Risikoberatung durchgeführt werden²⁵. Dies ermöglicht es, zum einen weitere Therapieoptionen je nach Risikoprofil in Erwägung zu ziehen (z. B. Salpingo-Oophorektomie oder kontralaterale Mastektomie) und zum anderen mögliche Genträger in der Familie zu identifizieren Leitlinienprogramm^{24, 26, 27}.

3.3.2 Therapien

Zur Tumorthherapie stehen – je nach Charakteristika (z. B. Tumorgroße, Ausbreitung, Hormon-Rezeptor-Status) – verschiedene Therapieoptionen von lokaler Tumorkontrolle wie Operation oder Bestrahlung bis hin zur systemischen Tumorthherapie mithilfe von Chemotherapeutika und / oder Antikörpern zur Verfügung. Therapieentscheidungen werden bzw. sollten durch ein multidisziplinäres Tumorboard unter Berücksichtigung der Präferenz der Patientin ausgesprochen werden²⁴. Zudem muss zwischen frühem, also noch nicht gestreutem und metastasiertem Brustkrebs unterschieden werden. Denn die zur Anwendung kommenden Therapeutika richten sich unter anderem nach der Intention der Behandlung. Bei kurativer Behandlung ist ein Zurückdrängen des Tumors und eine potenzielle Heilung möglich, was bei frühen

Brustkrebsstadien der Fall ist²⁴. Beim palliativen Ansatz dagegen liegt der Fokus insbesondere auf der Erhaltung der Lebensqualität und der Symptomkontrolle⁹.

An dieser Stelle sollen allgemein die für Brustkrebs zur Verfügung stehenden Therapien vorgestellt werden. Zur operativen Entfernung des Primärtumors stehen neben der brusterhaltenden Therapie (BET) auch die radikalere Mastektomie (ipsilateral und als präventive Maßnahme auch kontralateral) zur Verfügung, wobei die BET gleichwertig zur Mastektomie ist⁷. Das *Staging* der Lymphknoten im axillären Lymphknoten ist wichtig, um Patientinnen mit regionaler Metastasierung zu identifizieren²⁴. Hierfür ist das schonendere Verfahren der Sentinellymphknoten-Dissektion (SLND) der axillären Lymphknoten-Entfernung vorzuziehen, da diese mit weniger Nebenwirkungen (z. B. Ödeme, Taubheit) für die Patientin verbunden ist²⁸.

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger Baustein in der Behandlung von Brustkrebs²⁴. Neben der Bestrahlung des Primärtumors werden lokoregional- (z. B. Abflussgebiet der axillären Lymphknoten) oder bei gegebener Indikation auch fernmetastasierte Gebiete bestrahlt (z. B. Knochen bei Frakturgefahr)^{24, 29}. Des Weiteren kann die Bestrahlung als Hypofraktionierung (weniger Fraktionen bei gleicher Gesamtdosis) oder als Teilbrustbestrahlung (sogenannte Brachytherapie) deeskalierend initiiert sein^{9, 24}.

Bei den systemischen Therapien kann neben dem adjuvanten Ansatz (post-operative Gabe) der neo-adjuvante Ansatz (prä-operative Gabe) in Betracht gezogen werden. Bei Letzterem lässt sich das Ansprechen des Tumors (z. B. triple-negativ oder HER2-positiv) auf die Therapeutika durch Schrumpfen

des Tumors erkennen, wodurch auch die operative Entfernung erleichtert werden kann⁹. Bei den Chemotherapeutika werden je nach molekularbiologischem Tumortyp verschiedene Regime präferiert (z. B. Cisplatin bei triple-negativem Brustkrebs als Erstlinientherapie)^{24, 30, 31}. Neben den herkömmlichen Zytostatika gibt es nun auch seit Längerem systemische, zielgerichtete Therapieoptionen, wie die endokrine Behandlung mit Tamoxifen® bei ER-positivem Tumor und den monoklonalen Antikörper Trastuzumab bei HER2-überexprimierendem Tumor⁹. Nicht alle Therapeutika sind beim selben Tumorprofil gleichwertig, daher sollte sich die Applikation an den empfohlenen Therapielinien der Leitlinie richten, um *appropriate care* zu identifizieren²⁴.

Der Stellenwert der Deeskalation bei einzelnen Therapieformen (z. B. Hypofraktionierung bei Strahlentherapie oder monoklonale Antikörper statt Chemotherapie) spielt auch aufgrund der immer verbreiteteren molekularbiologischen Testungsmöglichkeiten und der dadurch möglichen prognostischen Feinabstimmung eine wichtigere Rolle³². Zum einen soll das Rezidivrisiko geringgehalten und zum anderen die Nebenwirkungen auf das Nötigste beschränkt werden³². Nichtsdestotrotz bestehen immer noch offene Fragen, wann genau eine Deeskalation angeraten ist³².

Neben den genannten medizinischen Behandlungsoptionen spielen auch nicht-medikamentöse Angebote wie Physiotherapie (z. B. Lymphdrainage) oder psychoonkologische Versorgung (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) eine zentrale Rolle, um mögliche körperliche und seelische Nebenwirkungen (z. B. Lymphödem nach SLND) oder Depressivität bei Chemotherapie) abzumildern^{24, 33}. Zudem existiert Evidenz, dass sportliche Aktivität (z. B. Kraft- und

Ausdauertraining) insbesondere die Lebensqualität von *cancer survivors* positiv beeinflussen könnte³⁴. Neben den somatischen Komplikationen scheinen ebenso psychische Nebenwirkungen wie Angst oder Depressivität mithilfe von Entspannungsverfahren und Psychoedukation gemildert werden zu können³⁵. Weiterhin sollte der Nachfrage nach komplementärmedizinischen Verfahren in der Behandlung von Brustkrebs Rechnung getragen werden. Auch hier gibt es zahlreiche Angebote (z. B. Musiktherapie, Yoga, *Mind-Body-Medicine* (MBM), Hypnose), welche z. B. bei Schlafstörungen oder Fatigue einen positiven Effekt zeigen³⁶⁻³⁹.

3.3.3 Rehabilitation und Nachsorge

Nach Abschluss der Akut-Behandlung kann aufgrund psychischer Erkrankungen oder somatischer Therapienebenwirkungen eine onkologische Rehabilitation für die Patientin angezeigt sein^{24, 40, 41}. Ziel ist es, der Patientin die Teilhabe am alltäglichen Leben zu ermöglichen oder eine Wiedereingliederung in den Beruf zu erreichen⁴². In Deutschland wird die Rehabilitation stationär oder ambulant in Rehakliniken mit dem Schwerpunkt „Onkologie“ durchgeführt. Allerdings nutzen bisher weniger als 3 % das ambulante Angebot⁴³.

In der Nachsorge wird die Patientin zum einen regelmäßig auf Zeichen des Wiederauftretens des Tumors untersucht²⁴. Die Nachsorge wird häufig durch Ärzte des ambulanten Sektors durchgeführt⁴⁰. Hierfür stehen die klinische Brustuntersuchung, die Mammografie und die Ultraschalluntersuchung zur Verfügung²⁴. Daneben werden bei endokrinen Therapien, welche fünf - oder bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko des Wiederauftretens auch zehn - Jahre eingenommen werden, der Therapieverlauf und die Adhärenz regelmäßig

kontrolliert sowie mögliche Nebenwirkungen behandelt⁴⁰. Schließlich sollten auch psychische Störungen (z. B. Anpassungsstörung, Depressivität) abgeklärt und überwacht werden, da diese in den ersten 12 Monaten ab Diagnosestellung häufig auftreten können⁴⁴⁻⁴⁶. Etwa jede zweite Patientin berichtet von einer psychischen Begleiterkrankung (z. B. Angststörung, Depression) im ersten Jahr nach der Diagnose Brustkrebs im Frühstadium⁴⁷. Insgesamt ist die Nachsorge bisher an ein 5-jähriges Schema mit festgelegten Untersuchungsterminen angelehnt, welche für alle Patientinnen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs gültig ist, obwohl das Risiko für ein Wiederauftreten von weiteren Faktoren wie dem molekularbiologischen Tumorprofil abhängt und dadurch variiert^{24, 48}. Ansätze für eine routinemäßige risikoadaptierte Nachsorge fehlen bislang²⁴. Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs erfolgt in der Regel alle drei Monate therapiebegleitend ein Untersuchungstermin.

3.3.4 Palliative Versorgung

Bevor der Fokus auf die vorhandenen palliativen Versorgungsstrukturen gelegt wird, soll eine Beschreibung, was unter onkologischer Palliativversorgung verstanden werden kann, gegeben werden:

„Die Palliativversorgung stellt die Lebensqualität der Patienten, die von einer nicht-heilbaren Krebserkrankung betroffen sind, und ihrer Angehörigen in das Zentrum aller Bemühungen“⁴⁹.

Die Patientin als auch ihre Angehörigen werden hierbei holistisch in ihren physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnissen betrachtet. Dies soll zum einen mithilfe einer interdisziplinärereren Herangehensweise als auch

durch die Orientierung an den Bedürfnissen der Patientin und der Angehörigen, ermöglicht werden⁴⁹. Gärtner et al. haben u. a. für Brustkrebs drei Gruppen spezifiziert, für welche die Allgemeine Palliativversorgung (APV) routinemäßig ab Diagnosestellung integriert werden soll: I.) metastasiert und inoperabel; II.) lokal fortgeschritten und inoperabel; III.) Erkrankungssituationen im Rezidiv, bei denen eine intravenöse systemische Therapie durchgeführt wird⁵⁰. In Deutschland wird bei der palliativen Versorgung (APV und Spezialisierte Palliativversorgung (SPV)) bislang zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor unterschieden⁵¹. Die AVP kann ambulant oder stationär z. B. durch Fachärzte erbracht werden, welche nicht primär in der Palliativmedizin tätig sind (z. B. Gynäkologen, Hausärzte). Neben der APV gibt es auch noch die SPV, welche vor allem bei komplexeren Fällen indiziert sein kann⁵¹. Die SPV lässt sich hierbei weiter in ambulante und stationäre Leistungserbringer untergliedern⁴⁹. Für den ambulanten Bereich stehen folgende zwei Optionen zur Verfügung: Zum einen die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), welche im ambulanten Bereich von mobilen Palliative-Care-Teams in der vertrauten Wohnumgebung der Patientin erbracht wird⁵²; zum anderen die spezialisierte Palliativambulanz, welche z. B. angegliedert an Medizinische-Versorgung-Zentren (MVZ) ihre Dienste anbieten. Durch die im ambulanten Setting erbrachte SPV erhalten Patientinnen die Möglichkeit, bei optimaler Symptomkontrolle zu Hause zu sterben. Alle gesetzlich Versicherten in Deutschland haben einen rechtlichen Anspruch auf SAPV⁵². Stationär kann die SPV durch Palliativstationen, palliativmedizinische Tageskliniken oder durch den Palliativdienst eines Krankenhauses erbracht werden⁴⁹. Neben den hier genannten palliativen

Versorgungsstrukturen zählt auch die ambulante oder stationäre Betreuung durch Hospizdienste zur SPV^{49, 51}.

3.3.5 Besondere Subgruppen

Die Ergebnisse aus Therapiestudien (Phase III oder IV) beziehen sich häufig auf sehr spezifische Populationen, aufgrund der sehr strengen Einschlusskriterien (z. B. maximal ein bis zwei Komorbiditäten, jüngere Teilnehmerinnen). Obwohl insbesondere die Altersgruppe der 70-Jährigen und älter mehr als 40 % der Krebserkrankten ausmacht, beträgt der Anteil dieser Kohorte nur 24 % der Teilnehmerinnen an klinischen Studien, welche bei der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) registriert sind⁵³. Auch Männer mit Brustkrebs sind in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert⁵⁴. Dadurch richtet sich ihre Behandlung weitestgehend an den Erkenntnissen aus Studien mit Frauen aus. Dieses Vorgehen wird jedoch den molekularbiologischen Unterschieden dieser beiden Brustkrebsvarianten nicht gerecht⁵⁵. Des Weiteren sind Versorgungsstrukturen hauptsächlich an der Behandlung von Frauen orientiert, weshalb Unwissenheit hinsichtlich der Zuständigkeit oder passender Versorgungsangebote für männlichen Brustkrebs seitens der Behandler besteht⁵⁶. Mit der 4. Aktualisierung der Leitlinie wurde auch die spezielle Situation von Männern, Älteren und Schwangeren mehr berücksichtigt, um eine einheitliche Handlungsempfehlung vorgeben zu können²⁴.

Insgesamt ist die Behandlung von Brustkrebs ein komplexer Prozess, in welchem viele verschiedene Variablen (z. B. Tumorstatus, Alter der Patientin) und eine Vielzahl an Behandlern berücksichtigt und koordiniert werden müssen. Der chronische Krankheitsverlauf, sowie die sektor- und facharztübergreifende

Behandlung stellen weitere Anforderungen an eine kontinuierliche und flächendeckende onkologische Versorgung.

3.4 Herausforderungen für die onkologische Versorgung in Deutschland

In Deutschland ist die Krankenversorgung historisch gewachsen strikt in den ambulanten, stationären und stationär-rehabilitativen Sektor getrennt. Hinzu kommt, dass teilweise auch unterschiedliche Leistungsträger (z. B. Krankenkassen, Unfallversicherung, Rentenversicherung) für unterschiedliche Sektoren zuständig sind⁵⁷. Diese Unterteilung spiegelt sich auch in den Selbstverwaltungsorganen innerhalb der einzelnen Sektoren wieder: Kassenärztliche Vereinigung, Krankenhausgesellschaft, Deutsche Rentenversicherung⁵⁷. Diese Spaltung stellt auch eine Herausforderung für eine kontinuierliche Versorgung von Brustkrebspatientinnen dar⁵⁸.

3.4.1 Sektorübergreifende und flächendeckende Versorgung

Bei der Implementierung der Leitlinie für das Mammakarzinom ist neben der bloßen Informationsverbreitung (z. B. durch Bereitstellung publizierter Leitlinienexemplare) auch die Forcierung der Anwendung in der klinischen Routine ein entscheidender Faktor, um eine hohe Versorgungsqualität entsprechend der bestverfügbaren Evidenz für alle Brustkrebspatientinnen anbieten zu können⁵⁹. Dies wird mithilfe von strukturierten Zertifizierungsprogrammen umgesetzt. In Deutschland existieren für Brustkrebs zwei solcher Programme: das *Disease Management Program* (DMP) und die Zertifizierung Organzentrum (z. B. Brustzentrum) der DKG und der Deutschen

Gesellschaft für Senologie (DGS)^{59, 60}. Der Fokus des DMP liegt hierbei auf der Nachsorge, der Fokus der Brustzentren vor allem auf der Akuttherapie)^{61, 62}. Für den metastasierten-Brustkrebs gibt es bislang noch kein spezielles Zertifizierungsprogramm, sondern nur ein Qualitätsindikator der zertifizierten Brustzentren misst die Behandlungsqualität beim metastasierten Brustkrebs^{63, 64}.

Für die wissenschaftliche Evaluation der leitliniengerechten Behandlung in der Routineversorgung stehen Daten der flächendeckenden klinischen Krebsregister zur Verfügung⁶⁵. Durch den deutschlandweiten onkologischen Basisdatensatz und das Modul „Mamma“^{66, 67} ist eine einheitliche Erfassung diagnostischer und therapeutischer Merkmale möglich. Um jedoch auch komplexere Gefüge, welche mit der Umsetzung einer hohen Behandlungsqualität als förderlich oder hinderlich assoziiert sind, erfassen und auswerten zu können, sollten neben Qualitätsindikatoren auch relevante Primärdaten der Behandler, der Patientinnen und der Angehörigen herangezogen werden.

3.4.2 Regionale Disparitäten

Als regionale Disparitäten werden in der vorliegenden Arbeit Abweichungen bezogen auf einen Vergleichswert verstanden, welche sich auf städtische und ländliche Räume beziehen (z. B. Landkreise am Beispiel des Flächenstaates Bayern)⁶⁸. Bekannte Unterschiede zwischen ländlichen und städtischen Landkreisen sind mit Blick auf den Kontext Gesundheit vorhanden, was im Folgenden weiter ausgeführt wird:

I.) Der Anteil an älteren Menschen (65 Jahre und älter) ist in ländlichen Regionen höher als in städtischen. Gründe hierfür liegen zum einen in der

Migration jüngerer Einwohner in städtische Räume, z. B. berufsbedingt oder um zu studieren. Dadurch steigt der Anteil an älteren Menschen in der ländlichen Region. Die Vorausschätzungen des Bayerischen Landesamtes für Statistik zeigen, dass der Altenquotient (entspricht der Anzahl an Menschen, die 65 Jahre und älter sind, pro 100 Menschen zwischen 20 und 64 Jahren) bis 2039 auch aufgrund des demographischen Wandels und des Alterns der *Babyboomer* weiter zunehmen wird. Für Gesamt-Bayern wächst der Altenquotient gemäß den Prognosen von 33,7 Jahre (Jahr 2019) auf 48,1 Jahre (Jahr 2039) an. Die Unterteilung nach ländlichem Raum und Verdichtungsraum (d. h. >150.000 Einwohner und über dem Bundesdurchschnitt liegende Nutzung von Verkehrs- und Siedlungsfläche⁶⁹) zeigt, wie gravierend die regionalen Disparitäten hinsichtlich dieses Indikators sind: ländlicher Raum: 35,6 (Jahr 2019) und 54,4 (Jahr 2039); Verdichtungsraum: 31,3 (Jahr 2019) und 41,2 (Jahr 2039)⁷⁰. Von allen Landkreisen Bayerns wird es 2039 voraussichtlich insbesondere den Landkreis Kronach mit einem Altenquotienten von 41,2 im Jahr 2019 auf 69,5 im Jahr 2039 am stärksten treffen. Mit dem höheren Anteil an Alten ist eine Zunahme an chronischen Erkrankungen verbunden⁷¹. Diese gehen wiederum mit einem höheren Bedarf an medizinischer Versorgung einher.

II.) Ländliche Regionen sind besonders stark vom Ärztemangel betroffen. Gründe hierfür sind einerseits die Ballung ärztlicher Versorgung in städtischen Gebieten, welche mit einer höheren Dichte an Privatversicherten und folglich einem höheren Verdienst für die Behandler, einhergeht⁷². Auch trägt andererseits ein geändertes Arbeitsverständnis (*Work-Life-Balance*) jüngerer Ärzte, welche nicht bereitwillig Überstunden und lange Dienste im Krankenhaus für die Karriere

in Kauf nehmen, dazu bei⁷³. Dies bedingt, dass es trotz der Zunahme an ausgebildeten Ärzten zu keinem Anstieg an geleisteten Arbeitsstunden kommt. Das geringere Angebot an ärztlichen Arbeitsstunden begünstigt wiederum einen Mangel an medizinischer Versorgung⁷⁴. Auch muss berücksichtigt werden, dass das Durchschnittsalter eines Arztes in den letzten Jahren gestiegen ist. Im Jahr 1993 betrug das durchschnittliche Alter 47,5 Jahre, im Jahr 2020 ist dies auf 54,5 Jahre gestiegen^{75, 76}. Dieser erhebliche Anteil an älteren Ärzten wird mit deren Renteneintritt der Versorgung fehlen⁷⁷. Insbesondere für ländliche Räume, welche u. a. aufgrund fehlender Infrastruktur- und Kulturangebote weniger attraktiv sind, um Mediziner, welche an Universitätskliniken im städtischen Raum ausgebildet wurden, für einen Umzug in ländliche Regionen zu überzeugen, droht eine Verschlechterung der Versorgung^{77, 78}. Der Ärztemangel wird dadurch verschärft, dass für ländliche Regionen, mit einem höheren Anteil an Älteren, ein höherer Bedarf an kontinuierlicher Versorgung besteht. Durch das Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VStG) wird dieser höheren altersbedingten Nachfrage u. a. mithilfe eines Demographiefaktors zur Berechnung der Planungsregionen für Arztsitze künftig Rechnung getragen^{79, 80}. Hinzu kommt ein erlebter relativer Ärztemangel im ländlichen Raum⁸¹: Aufgrund der Weitflächigkeit und der schwachen Infrastruktur sind Orte oder Gemeinden ohne direkten Arztsitz auch wegen der schlechteren Erreichbarkeit und langer Fahrwege zum nächstgelegenen Arzt häufig von der medizinischen Versorgung abgeschnitten, wodurch speziell für diese Orte ein Mangel an flächendeckender Versorgung besteht^{81, 82}.

III.) Die Brustkrebsmortalität ist in ländlichen Räumen höher. Anhand von Daten elf nationaler Krebsregister für die Jahre 2002-2006 zeigten sich signifikante Unterschiede für das relative T-adjustierte, 5-Jahresüberleben für Frauen mit Brustkrebs, welche in den städtischen Kerngebieten lebten, verglichen mit Frauen welche in kreisfreien Städten, in städtischen Kreisen, in ländlichen Kreisen mit Verdichtungsansätzen oder in dünn besiedelten ländlichen Räumen lebten⁸³. Durch Stratifizierung in die beiden Alterskategorien 15 bis 64 Jahre und 65 Jahre und älter zeigte sich, dass besonders für Frauen, 65 Jahre und älter, das relative 5-Jahresüberleben in den städtischen Räumen besser war als in den anderen drei Vergleichsgruppen. Für Frauen in der jüngeren Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen⁸³.

Mit Blick auf diese drei Faktoren sollten neben einrichtungsbezogenen Kriterien (z. B. Häufigkeit durchgeführter Operationen, leitlinienkonforme Therapie) auch raumbezogene Daten zur Beurteilung der Versorgung miteinbezogen werden. Die Analyse der flächendeckenden Erreichbarkeit verschiedener Gesundheitsinfrastrukturen (z. B. Arzt, Physiotherapeut) sollte als Evidenz für wissenschaftliche Diskussionen hinsichtlich regionaler Disparitäten in der Versorgung städtischer und ländlicher Räume beitragen.

3.5 Qualität der Versorgung

Konzepte zur Beurteilung der Qualität ärztlicher und pflegerischer Leistung wurden erstmals 1966 von Avedis Donabedian eingeführt⁸⁴. Als wichtige Dimensionen zur Qualitätsbeurteilung unterscheidet er Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität / Outcomequalität⁸⁵. Im Jahr 1990 folgte eine Definition des US-

amerikanischen *Institute of Medicine*, welche Qualität als Grad sieht, der bemisst, inwieweit Gesundheitsdienstleistungen, für Individuen und auf Bevölkerungsebene, wahrscheinlicher machen, dass gewünschte Behandlungsergebnisse erreicht werden und die Therapien auch dem derzeitigen Wissensstand entsprechen⁸⁶. Eine für den Gebrauch zugänglichere Definition, wie sie in der vorliegenden Arbeit genutzt werden soll, definiert Qualität als „Grad [...] der Konformität [definiert], die zwischen der Dienstleistung [...] und den Anforderungen [...] besteht“^{87, 88}. Die Anforderungen können über den Begriff *appropriate care* festgelegt werden. *Appropriate care* beschreibt einen Versorgungsgrad, bei dem der durch die Gesundheitsdienstleistung zu erwartende Nutzen (z. B. Verminderung von Schmerzen) die zu erwartenden Kosten (z. B. Nebenwirkungen) übersteigt⁸⁹. *Appropriate care* gegenüberstehen sowohl die Unterversorgung, bei welcher verfehlt wird, der Patientin eine ihr nutzende Versorgung zukommen zu lassen als auch die Überversorgung, bei welcher die zu erwartenden Kosten den zu erwartenden Nutzen übersteigen^{86, 89}.

3.5.1 Qualitätssicherung bei Brustkrebs

Zur Messung der Qualität werden Indikatoren definiert, um zu ermitteln, zu welchem Maß die Qualitätsanforderungen erfüllt werden. Diese sollten idealerweise anhand der best-verfügbaren Evidenz entwickelt werden⁸⁶. Neben der Definition der Indikatoren spielen auch die Evaluation und regelmäßige Überarbeitung des Qualitätsindikatoren-Sets eine wichtige Rolle⁹⁰. Insbesondere für komplexe sektor- und facharztübergreifende Behandlungsformen kann *appropriate care* mithilfe von Qualitätsindikatoren überwacht und so Über- oder Unterversorgung sichtbar gemacht werden. Die Rückmeldung der

Qualitätsindikatoren an die Erbringer der Gesundheitsdienstleistung ermöglicht es, ihre Leistung im Vergleich zu anderen zu beurteilen und kontinuierlich von den Besten zu lernen (Benchmarking)^{87, 91}.

Für die Versorgung von Brustkrebs existiert die S3-Leitlinie, welche evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen nach dem derzeitigen Wissensstand enthält und somit *appropriate care* definiert²⁴. Das OL leitet anhand von Leitlinienempfehlungen entsprechende Qualitätsindikatoren ab, welche innerhalb eines multidisziplinären Teams und unter Einbezug von Patientenverbänden verabschiedet werden^{24, 90, 92}. Zur Anwendung kommen die Indikatoren in den Brustzentren. Erfüllen diese Brustzentren die Qualitätskriterien der DKG und DGS, werden sie als zertifizierte Brustzentren geführt. Die Bedeutung der Qualitätssicherung für die onkologische Versorgung spiegelt sich auch im Nationalen Krebsplan (NKP) wider. Dort wird im Handlungsfeld 2 die Weiterentwicklung onkologischer Versorgungsstrukturen und die Qualitätssicherung beschrieben⁹³. Mit Blick auf die onkologische Versorgung bei Brustkrebs werden im Folgenden die von Donabedian postulierten Dimensionen dargestellt⁸⁵.

3.5.2 Strukturqualität

Kernstück der Indikatoren zur Erfassung der Strukturqualität in der Akutversorgung bilden die zertifizierten Brustzentren. Die Indikatoren sind in diesem Kontext Zertifizierungskriterien, welche regelmäßig über den Erhebungsbogen der DKG und DGS erfasst werden müssen (z. B. 24 h-Konsiliardienst der Kooperationspartner)⁹⁴.

3.5.3 Prozessqualität

Die Prozessqualität umfasst die Anwendung geeigneter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen für einzelne Patientinnen auf welche im Verlauf der Behandlung zurückgegriffen werden kann⁸⁶. Diese Prozesse werden in der onkologischen Versorgung routinemäßig erfasst, ebenso durch die klinischen Krebsregister, welche im Rahmen des Krebsfrüherkennungs- und -registergesetzes (KFRG) vom 3. April 2013 deutschlandweit zur Erfassung onkologischer Behandlungen dienen, evaluiert⁹⁵. Als standardisiertes Datenerfassungsinstrument dient hierfür der onkologische Basisdatensatz und das organspezifische Zusatzmodul „Mamma“^{66, 67}. Mithilfe der klinischen Krebsregister kann so routinemäßig die medizinische Versorgung facharztübergreifend und intersektoral erhoben werden⁹¹. Grundlage für die Meldung der Daten durch die Behandler ist das Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG)⁹⁶. Von den einzelnen Bundesländern wurde das BKRG schließlich auf Länderebene durchgesetzt. Durch die neue Gesetzeslage und der damit verbundenen Änderungen vom Melde-Soll hin zur Melde-Pflicht, ist unter anderem auch eine hohe Vollständigkeit der Krebsregisterdaten sichergestellt. Des Weiteren existieren Indikatoren zur Beschreibung der Datenqualität der Krebsregister⁹⁷. Dadurch kann die Datenqualität transparent dargestellt und die Diskussion, ob mögliche Unterschiede im Outcome auf die Behandlungsqualität oder auf die Dokumentationsqualität zurückzuführen sind, ermöglicht werden⁹⁸. Zudem können sich die einzelnen Krebsregister durch Benchmarking verbessern.

3.5.4 Outcomequalität

Zur Erfassung der Wirksamkeit von Interventionen (z. B. Operationsverfahren, medikamentöse Therapien) werden vor Studienbeginn bedeutsame Endpunkte (Outcome) festgelegt. Als traditionelle, klinisch bedeutende Outcomes gelten Morbidität und Mortalität, da diese relativ einfach und sicher zu erfassen sind. Beide Outcomeparameter dienen dazu, statistische Zusammenhänge mit möglichen Ursachen, Risikofaktoren, Verteilungen in der Bevölkerung oder Therapiewirksamkeiten herzustellen⁹⁹. Der Fokus liegt bei diesen traditionellen Endpunkten vor allem auf der Erkrankung. Krankheit wird hier als ein Verlust von objektiv messbaren physiologischen Körperfunktionen des Individuums betrachtet. Auf Populationsebene dienen bislang Morbidität und Mortalität als Indikatoren für die Gesundheit der Bevölkerung¹⁰⁰.

Entsprechend der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Gesundheit wie folgt definiert:

„[...] ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“¹⁰¹.

Dies verdeutlicht, dass neben den klassischen körperlichen Indikatoren Morbidität und Mortalität noch weitere Outcomeparameter benötigt werden, um auch die mentalen und sozialen Aspekte von Gesundheit zu erfassen. Hierfür bieten sich *patient-reported outcome measures* (PROMs) an, welche direkt von der Patientin erhoben werden, ohne von einer anderen Person (z. B. Ärztin) interpretiert zu werden¹⁰². PROMs erlauben damit auch, eine Aussage zu treffen,

wie Therapien die Gesundheit und das tägliche Leben der Patientin beeinflussen¹⁰³. Internationale Initiativen, welche wissenschaftlich akzeptierte Instrumente in verschiedene Sprachen übersetzen, ermöglichen dadurch auch eine Vergleichbarkeit der PROMs zwischen verschiedenen Ländern und Krankheitsentitäten. Dabei erfüllen PROMs nicht nur die Funktion der Erfassung von *met* und *unmet needs* der einzelnen Patientin, sondern können auch prognostischen Wert erlangen¹⁰⁴. So zeigen Studien, dass eine geringe Lebensqualität mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist¹⁰⁵. In jedem Fall können PROMs zu einem besseren Verständnis der Patientensicht beitragen, welche wiederum die Grundlage einer qualitätsgesicherten, patientenorientierten Versorgung bildet⁸⁶. Bislang findet noch keine routinemäßige Erfassung und Integration von PROMs in die onkologische Qualitätssicherung (z. B. in den klinischen Krebsregistern) statt. Daher wurde im NKP das Ziel 8 (Handlungsfeld 2) definiert, in welchem die Integration der PROMs in die Qualitätsberichterstattung adressiert wird. Darüber hinaus sollten hier auch die Angehörigen der Betroffenen einbezogen werden, da diese zum einen eine Quelle der sozialen und emotionalen Unterstützung für die Patientin darstellen können, aber zum anderen selbst durch die Diagnose psychosozial beeinträchtigt werden können^{106, 107}.

Insgesamt sind vor allem Qualitätsindikatoren, welche biomedizinische Daten zu Diagnose und Therapie evaluieren, gut in den klinischen Krebsregistern etabliert. Allerdings fehlen Outcome-Indikatoren, welche vor allem mentale und soziale Komponenten von Gesundheit aus Sicht der Patientin abbilden und somit eine Aussage über die Patientenorientierung der Versorgung ermöglichen.

3.6 Rolle der klinischen, onkologischen Leitlinien

Mithilfe der Leitlinien soll der Wissenstransfer von der klinischen Forschung Einzug in die klinische Routine finden, um dort Ärzte und Patientinnen als Entscheidungshilfe für eine angemessene Behandlung zu dienen¹⁰⁸. Hierbei verstehen sich Leitlinien, entsprechend der Definition der AWMF, als

„[...] "Handlungs- und Entscheidungskorridore[n]", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss“¹.

Durch diesen *per definitionem* vorhandenen Handlungsspielraum wird den individuellen Patientenbedürfnissen und der klinischen Erfahrung der Behandelnden Rechnung getragen. So kann sich die informierte Patientin nach gemeinsamer Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen der für sie besten Therapieoption (z. B. Hormontherapie) auch gegen diese Behandlung entscheiden. Der Arzt sollte seine klinische Expertise nutzen, um abzuwägen, ob die empfohlene Therapie aus systematischer Forschung auf seine individuelle Patientin übertragen werden kann, oder ob patienten-spezifische Faktoren (z. B. Alter, Komorbiditäten, Eigenverantwortung zur Medikamenteneinnahme) hier eine Anpassung und dadurch eine Abweichung von den Leitlinienempfehlungen erfordern¹⁰⁹.

Die große Bedeutung von Leitlinien für die Versorgung spiegelt sich im NKP wider. Als eines von insgesamt 13 Zielen des NKPs ist die Entwicklung, Implementierung und Anwendungssicherung von Leitlinien der höchsten Entwicklungsstufe S3 für alle häufigen Krebserkrankungen – wie Brustkrebs –

festgeschrieben (Ziel 6)^{92, 110}. Um auch dem Informationsbedarf von Betroffenen und Angehörigen gerecht zu werden, wird zudem eine Patientenleitlinie erstellt, in welcher die Inhalte der klinischen Leitlinie laienverständlich aufbereitet sind¹¹¹. Die Rolle der Leitlinie besteht zum einen in der Vorgabe einer standardisierten evidenz- und konsensbasierten Therapie. Eine Abweichung von der standardisierten Therapie ist in begründeten Fällen empfohlen. Zum anderen können in einer Leitlinie auch die verschiedenen Disziplinen und Versorgungssektoren integriert vorkommen, wie dies u. a. bei der S3-Leitlinie für das Mammakarzinom zutrifft²⁴.

In Deutschland ist die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) für die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinien zuständig¹¹². Die AWMF ist ein Zusammenschluss wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften, welche 1962 als nicht-eingetragener, gemeinnütziger Verein gegründet wurde. Zu den Aufgaben und Zielen der AWMF zählen die Bearbeitung von Themen und Aufgaben der ärztlichen Praxis und die Vertretung dieser auf politischer Ebene (z. B. Verband der Universitätsklinika (VUK))¹¹². Hierbei präsentiert und vertritt die AWMF die medizinische Forschung sowohl national als auch international. Des Weiteren werden Kommissionen (z. B. Leitlinien-Kommission) zur Bearbeitung und Beratung spezieller Themen eingesetzt¹¹².

Seit 1995 kümmert sich die AWMF um die Koordination und Fortschreibung der Leitlinien, für welche sie vom Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen vorbereitend auf das Sondergutachten von 1995 angefragt wurde¹¹³.

3.6.1 Stufenklassifikation

Die AWMF unterscheidet bei ihren Leitlinien die Stufen S1-S3. Die Stufenklassifikation wird anhand folgender drei Kriterien gestellt:

- Repräsentativität der Entwicklergruppe,
- systematische Evidenzbasierung,
- strukturierte Konsensfindung¹.

Die Stufe S1, welche keine dieser drei Anforderungen erfüllt, stellt Handlungsempfehlungen einer Expertengruppe dar. Ein Vorteil einer S1-Leitlinie ist, dass diese mit relativ wenigen Ressourcen (z. B. finanzielle Förderung) erstellt werden kann. Bei der Stufe S2 wird zwischen der konsensbasierten (S2k) und der evidenzbasierten (S2e) Leitlinie unterschieden. Die S2k erfüllt alle Kriterien ausgenommen der systematischen Evidenzbasierung. Die S2e erfüllt zwar das Kriterium der systematischen Evidenzbasierung, kann jedoch keine repräsentative Entwicklergruppe und kein formales Konsensverfahren vorweisen. Die höchste Leitlinienstufe ist die S3, welche alle drei Kriterien vereint. Abbildung 1 fasst die Kriterien zusammen.

	Für den Anwenderkreis repräsentative Entwicklergruppe	Systematische Evidenzbasierung (Recherche, Auswahl, Bewertung)	Strukturierte Konsensfindung (formale Technik)
S1 Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	nein	nein	nein
S2k Konsensbasierte Leitlinie	ja	nein	ja
S2e Evidenzbasierte Leitlinie	nein	ja	nein
S3 Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	ja	ja	ja

Abbildung 1: Klassifikationsstufen für Leitlinien (S1-S3) gemäß der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) (modifiziert nach dem Regelwerk der AWMF (2020)¹)

23

Für die Leitlinien der Stufe 2 und höher wird ein Leitlinienreport erstellt. Dieser beschreibt das methodische Vorgehen zur Erstellung der Leitlinie und enthält u. a. die verwendete Suchstrategie^{1, 63}.

3.6.2 S3-Leitlinie Mammakarzinom

Für die Behandlung von Brustkrebs existiert die interdisziplinäre, evidenz- und konsensbasierte Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ der höchsten methodischen Entwicklungsstufe S3. Herausgeber dieser Leitlinie ist das Leitlinienprogramm Onkologie (OL). Das OL ist ein Zusammenschluss der DKG, der AWMF und der DKH⁹². Die zuletzt genannte bringt sich hierbei ausschließlich als finanzieller Förderer ein. Zur Erstellung und Aktualisierung werden wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaften und Patientenvertretungen eingeladen. Diese können mindestens einen stimmberechtigten Mandatsträger benennen. Daneben werden auch nicht-

stimmberechtigte Experten in den Prozess eingebunden²⁴. Im Jahr 2004 wurde die erste Brustkrebsleitlinie der Stufe S3 entwickelt und seitdem etwa alle fünf Jahre aktualisiert. Kleinere und kurzfristige Änderungen (z. B. aufgrund neuer *cutting-edge* Therapien) können auch innerhalb dieser fünf Jahre durchgeführt werden. Die verwandten Methoden von systematischer Literaturrecherche, Literaturselektion, Darstellung und Bewertung der Evidenz in Tabellen wird transparent im dazugehörigen Methodenreport hinterlegt⁶³.

Insgesamt kann durch die Leitlinie *appropriate care* einheitlich festgelegt und anhand von Qualitätsindikatoren messbar gemacht werden.

4 Forschungsziele und Fragestellungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs in einer überwiegend ländlich geprägten Region untersucht werden. Die Fragestellungen orientieren sich dabei zum einen an der Machbarkeit eines patientenorientierten Registerkonzeptes am Beispiel des metastasierten Brustkrebses und zum anderen an der Erreichbarkeit brustkrebsspezifischer Versorgungsstrukturen. Für beide Fragestellungen wurden passende Teilprojekte zur Beantwortung erstellt.

4.1 Teilprojekt A: Pilotstudie des BRE-4-MED-Registers

Anhand der Pilotstudie des *Breast Cancer Care for patients with metastatic disease* (BRE-4-MED)-Registers (Teilprojekt A) sollen folgende Fragestellungen zur Machbarkeit des Registerkonzeptes beantwortet werden:

Fragestellungen der Pilotstudie:

- a) Können Patientinnen im Krebsregister identifiziert werden? Können die Daten des Krebsregisters in die zentrale Datenbank integriert werden?
- b) Können durch die App / den webbasierten Fragebogen Daten der Patientinnen direkt erfasst werden? Klappt die Zusammenführung der Daten in die zentrale Studiendatenbank?
- c) Können die Patientinnen zentral nachbefragt werden? Funktionieren die für die Nachbefragung notwendigen organisatorischen Prozesse?
- d) Sind die Fragebögen verständlich? Klappt die elektronische Eingabe per App oder Online-Fragebogen?

Um den Hintergrund des BRE-4-MED-Registerkonzeptes mit seiner umfassenden Datenerfassung besser zu verstehen, sind an dieser Stelle noch die Fragestellung für das Registerkonzept aufgeführt, welche im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht beantwortet werden können, jedoch einen wertvollen Beitrag für spätere Diskussion liefern können:

Fragestellungen und Studienziele des BRE-4-MED-Konzeptes:

- a) Wie häufig ist die leitlinienkonforme Therapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom?
- b) Welche Therapien werden in der Versorgungsrealität ab der Diagnose „Metastasierung“ eingesetzt?
- c) Welche individuellen sowie organisatorischen Determinanten führen zu den jeweiligen Therapieentscheidungen? Wie ist die Situation unter besonderer Berücksichtigung der urbanen und ländlichen Regionen bezogen auf Unterstützung durch Angehörige und Versorgung durch einen Brustkrebsspezialisten?
- d) Welche individuellen Bedürfnisse von Patientinnen existieren im Verlauf der Metastasierung? Wie wirken sich die Behandlungen auf die Lebensqualität der Patientinnen aus? Kann den Bedürfnissen der Patientinnen entsprochen werden oder existieren Defizite in der gesundheitlichen Versorgung der Erkrankten? Wie ist die Lebensqualität der Patientinnen während einer Progression und nach einer spezifischen Behandlung dieser?

- e) Welche individuellen Bedürfnisse haben Angehörige von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs? Wie wirkt sich diese Situation auf die Lebensqualität der Angehörigen aus? Kann den Bedürfnissen der Angehörigen entsprochen werden oder existieren Defizite in der Bereitstellung von Angeboten für Angehörige eines / einer Brustkrebserkrankten? Wie hängen Lebensqualität und Bedürfnisse der Patientin und des Angehörigen zusammen?

4.2 Teilprojekt B: Erreichbarkeit evidenzbasierter Versorgungsstrukturen

Anhand der Erreichbarkeitsanalyse soll folgende Fragestellung beantwortet werden:

Haben alle Regionen Bayerns Zugang zu brustkrebspezifischen Versorgungsangebote (z. B. zertifizierte Brustzentren, Physiotherapeuten, Psychoonkologen) innerhalb einer vorab definierten Fahrzeit (per Individualtransport)? Wie viele Einwohner, Brustkrebsfälle leben in Regionen, welche keinen Zugang (im Sinne von Erreichbarkeit) haben?

5 Methoden und Materialien

Im Rahmen der beiden Teilprojekte dieser Dissertation wurden verschiedene Quellen zur Erfassung von Primär- und Sekundärdaten genutzt. Tabelle 1 gibt einen Überblick der beiden Teilprojekte und der Datenquellen. Die Methoden und Materialien basieren auf den entsprechenden Publikationen der beiden Teilprojekte und werden in diesem Kapitel nochmals ausführlich beschrieben^{114, 115}.

Tabelle 1: Übersicht über Population und Quelle der Primär- und Sekundärdaten beider Promotionsteilprojekte

Teilprojekt	Studienpopulation	Primärdaten	Sekundärdaten
A	BRE-4-MED-Register: Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs	Patientin, Arzt, Angehörige	Krebsregisterdaten, Arzt
B	GIS-Analyse: Bevölkerung und Brustkrebsfälle (inzident und prävalent) Bayerns	Leitlinienempfehlungen, BRE-4-MED-Daten bzgl. Versorgungsstrukturen	Zensus 2011, Krebsregisterdaten, Adressinformationen

5.1 Teilprojekt A: Das BRE-4-MED-Register

5.1.1 Populationen und Rekrutierung

Als Studienregion für die Pilotstudie des BRE-4-MED-Registers diente die überwiegend ländlich geprägte Region Mainfranken. Diese setzt sich aus dem bayerischen Regierungsbezirk Unterfranken und dem Main-Tauber-Kreis im Nordosten von Baden-Württemberg zusammen. Etwa 1,3 Millionen Menschen leben in Mainfranken. Circa 1.160 Patientinnen in Unterfranken erhalten pro Jahr die Diagnose Brustkrebs¹¹⁶. Bei etwa 205 dieser Patientinnen haben sich bereits Metastasen gebildet¹¹⁶. Die Studienpopulation für das BRE-4-MED-Registerkonzept umfasste Patientinnen ab 18 Jahren, jeden Geschlechts mit der Erstdiagnose metastasierter Brustkrebs. Speziell für die Pilotstudie wurden auch prävalente Fälle eingeschlossen, um sicherzustellen, dass in den entsprechenden Krebsregistern (Bayern und Baden-Württemberg) bereits Daten für den Abgleich vorliegen. Alle Teilnehmerinnen mussten schriftlich in die Studie einwilligen¹¹⁴. An der BRE-4-MED-Registerstudie nahmen vier zertifizierte Brustzentren aus Bayern (Universitätsklinikum Würzburg, Leopoldina Schweinfurt, Krankenhaus Aschaffenburg-Alzenau) und Baden-Württemberg (Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim) teil. Für die Pilotstudie sollten alle Kliniken mindestens eine Patientin einschließen. Die Patientin füllte bei Studieneinschluss und einen Monat später einen Papierfragebogen aus. Zudem konnte sie freiwillig die App / den webbasierten Fragebogen nutzen. Mit dem 1-Monats-Follow-Up wurde ein Angehörigen-Fragebogen zur Erfassung der Pflegebelastung versandt¹¹⁷. Diesen konnte die Patientin freiwillig an einen Angehörigen Ihrer Wahl weitergeben. Der Arzt füllte bei Einschluss der Patientin

einen elektronischen Fragebogen bzgl. der Diagnose und Therapie aus und wurde gebeten, nochmals einen Follow-Up-Bogen zu erheben, sollte bei der Patientin eine Progression festgestellt oder eine Therapieänderung durchgeführt worden sein. Die Pilotstudie fand von März bis Mai 2018 statt¹¹⁴.

5.1.2 Datendefinitionen

Zur Erfassung der definierten Endpunkte wurden sowohl geeignete Indikatoren basierend auf der S3-Leitlinie für das Mammakarzinom (damals gültige Version 4.1) festgelegt als auch standardisierte und validierte Fragebögen zur Erhebung der PROMs genutzt¹¹⁷⁻¹²¹. Die Instrumente und Erhebungszeitpunkte der BRE-4-MED-Konzeptes sind in Tabelle 2 dargestellt. Für die Pilotstudie erfolgte anstatt der Befragungen zu drei, sechs, zwölf und 18 Monaten nach Studieneinschluss nur ein Follow-up einen Monat nach Studieneinschluss der Patientin.

Tabelle 2: Übersicht der für die BRE-4-MED-Registerstudie gewählten Endpunkte, Erhebungszeitpunkte und Erhebungsmodalitäten (modifiziert nach Stangl et al. (2020)¹¹⁴)

Beobachtung	Screening	Studieneinschluss / Baseline	3 Monate	6 Monate	12 Monate	18 Monate (Studienende)	App (14-täglich)	Krebsregisterdaten	Auftreten eines Ereignisses
Zeitraum		+ 1 Tag	+/- 2 Wochen	+/- 2 Wochen	+/- 2 Wochen	+/- 2 Wochen	+/- 3 Tage	+/- 1 Monat	
Prüfen der Einschlusskriterien	✓	✓							
Patientenaufklärung	✓								
Einholen der Einwilligung		✓							
Endpunkte:									
a) Art der Behandlung:									
Arztfragebogen / Leitlinienkonformität		✓						✓	✓
b) Patient & Angehörige:									
Lebensqualität / Gesundheitszustand ¹		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Physical functioning ²		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Depression / Ängstlichkeit ³		✓	✓	✓	✓	✓			
Belastung pflegender Angehöriger ⁴			✓	✓	✓	✓			
Patientenbedürfnisse ⁵		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Zugang zu Gesundheitseinrichtungen ⁶		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Arzt-Patientinnen-Beziehung ⁷		✓	✓	✓	✓	✓			
Vitalstatus, Therapieänderungen, Progression		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Soziodemographische Daten		✓	✓	✓	✓	✓			

Fortsetzung Tabelle 2

c) Kontext der Behandlung:									
Wohnregion		✓							
Behandler (ambulant, stationär, Facharzt etc.)		✓							✓
Kerndaten	✓	✓						✓	
Confounder		✓						✓	✓
Endpunkte		✓	✓	✓	✓	✓			

¹ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QoL-2) (Version 3)¹²²;

² Patient-Reported Outcomes Measures Information System (PROMIS), physical functioning, 4-item scale¹²³;

³ depression and anxiety (Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4))¹¹⁸;

⁴ Belastung pflegender Angehöriger (Caregiver Reaction Assessment (CRA))¹¹⁷;

⁵ Informations- und Unterstützungsbedarf (*Nutzung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hermann Faller*);

⁶ Zugang zu Gesundheitseinrichtungen (z. B. Psychoonkologe, Selbsthilfe, etc.) (*Nutzung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hermann Faller*);

⁷ Arzt-Patientinnen-Beziehung (Consultation and Relational Empathy (CARE)-Fragebogen)¹²⁴ ;

Die Leitlinienkonformität wurde anhand von Qualitätsindikatoren basierend auf der S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (damals gültige Version 4.1) gemessen¹²¹. Die Entwicklung der BRE-4-MED-Qualitätsindikatoren orientierte sich an internationalen (*First Scientific Forum on Assessment of Quality of Care and Outcome Research in Cardiovascular Disease and Stroke of the American Heart Association*) und nationalen Vorgaben^{125, 126}. Hierzu wurden diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen hinsichtlich der Behandlung des metastasierten Brustkrebses extrahiert. Im Rahmen eines Treffens des *Scientific Advisory Boards* wurden die Qualitätsindikatoren von zwei in der Behandlung von Brustkrebs erfahrenen Experten abgestimmt. Tabelle 3 fasst die identifizierten Empfehlungen, welche als Grundlage für die Indikatoren dienen, zusammen.

Tabelle 3: Indikatoren für die Kontrolle der Leitliniengerechten Therapie (gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom Version 4.1 (2017)^{114, 121})

Prozess	Empfehlung der S3- Leitlinie für das Mammakarzinom
Histologische Sicherung von Metastasen	Metastasen sollten bioptisch gesichert werden, um Expressionsprofile aufzuzeigen. Die histologische Abklärung von Befunden soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie und in zu begründenden Ausnahmefällen, durch offene Exzisionsbiopsie erfolgen.
Erfassung der Monochemotherapien innerhalb einer Therapielinie	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequenzielle Chemotherapie erhalten.
Erfassung der endokrinen Erstlinientherapien	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.

Fortsetzung Tabelle 3

Erfassung der endokrinen Erstlinientherapie + CDK4/6-Inhibition	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Erfassung der Gabe von Chemo-endokriner Therapiekombinationen	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Erfassung der Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern in der Erstlinientherapie	Bei einem metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.
Erfassung der Behandlungen mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)	Bei einem metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Erfassung der OP / Strahlentherapie-Empfehlung durch Tumorboard	Die Indikation zu einer operativen bzw. lokal ablativen Therapie von Fernmetastasen sollte individuell und in einem interdisziplinären Konsil gestellt werden.
Erfassung der Pleurodese	Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung soll der Patientin eine Pleurodese angeboten werden.
Erfassung der Empfehlung für psychoonkologische Therapie	Alle Patientinnen und ihre Angehörigen sollen frühzeitig und krankheitsbegleitend über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden.
Erfassung der durchgeführten psychoonkologischen Therapien	Psychoonkologische Maßnahmen sind Bestandteil des Gesamtkonzeptes der onkologischen Therapie.
Erfassung der palliativen Versorgung	In der Palliativsituation sollen alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert werden. Allen mit metastasierter Erkrankung sollte eine palliative Versorgung angeboten werden.
Erfassung der Physiotherapie	Allen Patientinnen mit metastasierter Erkrankung sollte frühzeitig physiotherapeutische Unterstützung angeboten werden.

Basierend auf der Fragestellung für die BRE-4-MED-Pilotstudie wurden Kriterien zur Beurteilung der Machbarkeit spezifiziert. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Machbarkeitskriterien der BRE-4-MED-Pilotstudie (modifiziert nach Stangl et al. (2020)¹¹⁴)

Kriterium zur Machbarkeitsbeurteilung	Prozesse
Data linkage mit den Krebsregistern (Bayern und Baden-Württemberg)	<ul style="list-style-type: none"> • Können Patientinnen, welche in das <i>data linkage</i> eingewilligt haben, in der Datenbank des Krebsregisters gefunden werden? • Funktioniert der Datenaustausch unter Einbezug der Vertrauensstelle?
Nutzung von App und webbasiertem Online-Fragebogen	<ul style="list-style-type: none"> • Funktioniert der Zugang zur App / zum Online-Fragebogen (Login, Passwort ändern, Datentransfer zum Server des Universitätsklinikum Würzburg und weiter in die MySQL®-Datenbank)?
Organisatorische Prozesse	<ul style="list-style-type: none"> • Transfer der unterschriebenen Einwilligungen an das IKE-B • Vorgehen zur Nachbefragung (Versand, Telefon-Interview) • Können alle Datenbanken in die zentrale BRE-4-MED-Datenbank überführt werden?
Akzeptanz der Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> • Bedienbarkeit der App / des Fragebogens • Eingabe der Arztbögen durch Studienzentren (teilnehmende Brustzentren)

5.1.3 Statistische Analysen

Die Ergebnisse der Pilotstudie wurden deskriptiv ausgewertet. Hierfür wurden für normalverteilte Variablen der Mittelwert (\pm Standardabweichung), für schiefverteilte Variablen der Median (Interquartilsrange) und für kategoriale Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Die

Übereinstimmung zwischen App-gemeldeten und mittels Papierfragebogen übermittelten Daten wurde anhand des Pearson-Korrelationskoeffizient errechnet. Die Analysen wurden mit dem Software-Programm SAS® (Version 9.4) durchgeführt¹¹⁴.

5.1.4 Ethik und Datenschutz

Für das BRE-4-MED-Register wurde eine datenschutzrechtliche Freigabe des Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg (DS-117.605-17/17) eingeholt. Es liegen positive Ethikvoten der Medizinischen Fakultät Würzburg (245/17), der Landesärztekammer Baden-Württemberg (BF-2018-034) und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg (S-223/2018) vor. Für das Krebsregister Baden-Württemberg wurde eine Zustimmung des zuständigen Krebsregisterbeirates eingeholt. Für den Abgleich mit dem Krebsregister Bayern wurde eine Kooperationsvereinbarung geschlossen. Eine Zustimmung des Krebsregisterbeirates war zum Zeitpunkt der Registerentwicklung und zu Beginn der Pilotstudie aufgrund der begonnenen Konstituierung des Beirates nicht notwendig. Für das *data linkage* mit den Krebsregistern wurde ein Patienten-Pseudonym zwischengeschaltet, welches im Rahmen des Abgleichs als Konstante beibehalten wird und zur späteren, korrekten Zuordnung in der zentralen BRE-4-MED-Studiendatenbank diene. Das Patienten-Pseudonym entsprach nicht dem BRE-4-MED-Studienpseudonym. In einem ersten Schritt wurde das Patienten-Pseudonym zusammen mit dem Klarnamen der Patientin an die Vertrauensstelle des zuständigen Krebsregisters geschickt, wo der Klarnamen durch das entsprechende Pseudonym des Krebsregisters ausgetauscht wurde. Danach wurde dieses an die datenhaltende

Krebsregisterstelle weitergeleitet und die klinischen Daten entsprechend des Onkologischen Basisdatensatzes hinzugefügt. Anschließend wurde das Krebsregister-Pseudonym entfernt und die Daten zusammen mit dem Patienten-Pseudonym zurück an das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie übermittelt. Für den Abgleich wurde die schriftliche Einwilligung der Patientin speziell für diesen Vorgang eingeholt. Der Datentransfer fand datenschutzkonform statt (passwort-geschützte MS® Excel-Liste und Cloud mit Freigabe des Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg)¹¹⁴.

5.2 Teilprojekt B: Erreichbarkeitsanalyse evidenzbasierter Strukturen

5.2.1 Population und Datenkollektiv

Als Modellregion für die Erreichbarkeitsanalyse wurde Bayern aufgrund seiner überwiegend ländlich geprägten Regionen gewählt. In Bayern leben fast 13 Millionen Menschen, davon etwa 54 % in ländlichen Regionen¹³⁵. Für die Erreichbarkeitsanalyse wurden Daten anhand von 100 m x 100 m-Einheiten genutzt. Für ganz Bayern gibt es 581.539 solcher Quadrate. Für jede 100 m x 100 m-Einheit lagen aggregierte Informationen, u. a. zu Alter und Geschlecht, aus dem nationalen Zensus 2011 vor^{127, 128}: Die Daten des Zensus 2011 wurden zum einen aus amtlichen Registern (z. B. Einwohnermeldeamt) gewonnen als auch anhand einer befragten 10 %-Stichprobe erhoben. Stichtag für den Zensus 2011 war der 9. Mai 2011. Die Daten zur Brustkrebsinzidenz und -prävalenz wurden aus dem Krebsregister Bayern, in welchem flächendeckend alle Fälle bösartiger Neubildungen erfasst werden, bezogen. Die Daten der Auswertung stammen aus dem Jahr 2015. Die Vollständigkeit des Krebsregisters, welche vom Robert Koch-Institut für alle Krebsregister der Länder geschätzt wird, lag für das Bayerische Krebsregister für das Kalenderjahr 2015 bei 96 % (mit einer *Death-certificate only*-Rate von 4 %)¹¹⁵.

5.2.2 Datendefinitionen

Zur Beantwortung der Frage nach einer bayernweiten Erreichbarkeit wurden vorab Kriterien festgelegt: Hierfür wurden brustkrebsspezifische Versorgungsstrukturen und Fahrzeiten (per Individualtransport) definiert. Das Vorgehen ist nachfolgend beschrieben¹¹⁴.

5.2.2.1 Versorgungsstrukturen

In einem ersten Schritt wurden empfohlene oder benötigte Versorgungsstrukturen identifiziert: Hierfür wurden Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen (z. B. Humangenetiker, Psychoonkologe) der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie für das Mammakarzinom extrahiert¹²¹. Weitere Versorgungsstrukturen wurden anhand der BRE-4-MED-Pilotstudie ergänzt. Mithilfe der BRE-4-MED-Pilotstudie wurden die Teilnehmerinnen u. a. befragt, für welche Versorgungsstrukturen ein Bedarf besteht und, ob sie dazu Zugang haben. Hierzu konnten die Patientinnen aus einer vorgegebenen Liste verschiedener Versorgungsstrukturen wählen und zusätzlich persönlich relevante Versorgungsstrukturen als Freitext nennen¹¹⁴. Die so gesammelten Strukturen wurden entsprechend ihrer sektoralen Erbringung (z. B. in präventiv oder akut) eingeteilt. Abschnitt 4.3 gibt einen Überblick über die Sektoren und erbrachten Behandlungen für das Mammakarzinom.

In einem zweiten Schritt wurden die in Bayern verfügbaren Versorgungsangebote identifiziert. Hierzu wurden sowohl die zuständigen Akteure (z. B. Bayerische Krebsgesellschaft) für die Herausgabe von Adressinformationen angefragt als auch die Homepages dieser Akteure nach öffentlichen Adressen durchsucht (z. B. Oncomap). Alle Quellen, welche für Adressdaten genutzt wurden, sind in Tabelle 5 dargestellt.

5.2.2.2 Erreichbarkeitskriterien

Für die Erreichbarkeit von Strukturen außerhalb des Akut-Settings gibt es folgende Vorgaben: Entsprechend dem Projektbericht des Rheinisch-Westfälischen Instituts für Wirtschaftsforschung (RWI), dem *Institute for Health*

Care Business GmbH, dem Institut für Marktforschung, Statistik und Prognose, sowie der Hochschule Fresenius im Auftrag des Verbandes der Ersatzkassen e. V. (vdek) wird ein bundesweiter Erreichbarkeitsmindeststandard gefordert¹²⁹. Die Vorgabe für die Regel- und Grundversorgung in Mittelzentren wird mit 30-PKW-Minuten beziffert. Für Schwerpunkt- und Maximalversorger in Oberzentren wird ein Orientierungswert von 60-PKW-Minuten angegeben. Diese Werte leiten sich vom in der Raumplanung verwendeten Konzept der Zentralen Orte ab, welches unter anderem auch für das Gesundheitswesen gewisse Standards der verschiedenen zentralen Orte (Klein-, Unter-, Mittel- und Oberzentrum) vorsieht¹³⁰. Gemäß dem Konzept werden die Klassifizierungen in Ober-, Mittel- und Unter- / Grundzentrum genutzt, um Orte nach deren Mindestausstattung an Infrastruktur, zumutbarer Erreichbarkeit von der Peripherie ins Zentrum und Mindesteinwohnerzahl für das Umland zu beschreiben:

- **Oberzentrum:** Bereitstellung des spezialisierten Angebots an Gütern, Dienstleitungen (z. B. Universitätsklinikum),
- **Mittelzentrum:** Deckung des gehobenen Bedarfs (z. B. Medizinische Versorgungszentren, Stufe-1-Krankenhaus),
- **Unter- / Grundzentrum:** Versorgung auf Ebene des Grund- / Regelbedarfs (z. B. Hausarzt)^{130, 131}.

Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) schreibt in seinem Beschluss über die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen vom 24. November 2016 eine Erreichbarkeit von Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung innerhalb von 30-PKW-Minuten für eine flächendeckende Versorgung¹³².

Bezogen auf das Erkrankungsbild Brustkrebs wurde das Konzept der Zentralen Orte mit den Kriterien einer 30- bzw. 60-Minuten-Erreichbarkeit als Grundlage herangezogen und zur Abbildung der Versorgungsanforderungen weiter modifiziert. So wurden die identifizierten Versorgungsstrukturen als Basis (Grund- / Regelbedarf) oder gehobene Leistung (Schwerpunktversorgung) eingeteilt. Dieser Einordnung liegen folgende Überlegungen zugrunde: Durch die hohe Prävalenz von Brustkrebs in der Bevölkerung ist es notwendig, eine flächendeckende ärztliche Versorgung für möglichst viele Personen sicherzustellen. Angebote, wie Psycho- oder Chemotherapie, erfordern eine regelmäßige und häufige Inanspruchnahme, weshalb diese innerhalb von 30-PKW-Minuten erreichbar sein sollten. Tabelle 5 fasst die Versorgungsangebote und die Einteilung in „Basis“ (30-Minuten-Fahrzeit) und „Gehoben“ (60-Minuten-Fahrzeit) zusammen.

Aufgrund der beobachteten Heterogenität der Datenqualität wurden Kriterien zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für ein Informationsbias erstellt. Folgende Punkte wurden hierbei berücksichtigt und die Bias-Wahrscheinlichkeit auf einer 3-Point-Likert-Skala (gering; mäßig; hoch) bewertet:

- Datenextraktionsweg (z. B. Extraktion mithilfe eines Python®-Skripts oder händisch),
- Vollständigkeit der Daten (z. B. unvollständiges Register),
- Informationen nur auf Postleitzahlebene (z. B. kein adressgenauer Standort).

Tabelle 5: Überblick der PKW-Fahrzeiten, Informationsquellen für Adressdaten, sektorale Zuordnung und Biasbewertung von ausgewählten Versorgungsstrukturen (modifiziert nach Stangl et al. (2021)¹¹⁵)

Erreichbarkeit innerhalb:	Versorgungsangebote (für Brustkrebs)	Informationsquelle für Adressdaten	Gesundheitsbereich	Informationsbias [#]
30 Minuten	Zertifizierte Brustzentren	Homepage: DKG (Oncomap), Statutory health insurance	Prävention, Akut, Nachsorge, Palliativ	*
	Krebsberatungsstellen	DKG	Akut, Nachsorge	*
	Selbsthilfegruppen	Homepage der Selbsthilfegruppen + Anfrage der straßengenauen Adressen über den Newsletter der Bayerischen Krebsgesellschaft (für die Selbsthilfegruppen)	Akut, Nachsorge	**
	Rehakliniken (mit Indikation Onkologie)	Statistisches Bundesamt	Rehabilitation	*
	Palliative Versorgung	Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege	Palliativ	*
	Universitätskliniken	Homepage	Prävention, Akut, Nachsorge, Palliativ	*
	Strahlentherapeuten	Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB)	Prävention, Akut, Nachsorge	**
	Urologen / Andrologen	KVB	Akut, Nachsorge	**
	Psychoonkologen	Homepage des Krebsinformationsdienstes	Akut, Nachsorge	**
	Physiotherapeuten	Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Akut, Rehabilitation	**
	Mammografie-Screening	Homepage der Zentralen Einheit	Prävention	**
	Mammografie (Nachsorge)	KVB	Akut, Nachsorge	**
	Abklärungsdiagnostik	KVB	Akut, Nachsorge	**
60 Minuten	Humangenetische Beratung	KVB	Akut	**
	Reproduktionsmedizin / Fruchtbarkeitserhaltung	Homepage der Fachgesellschaften	Akut, Nachsorge	***

[#] Wahrscheinlichkeit für ein Informationsbias: *: gering; **: mäßig; ***: hoch;

5.2.3 Kriterien für die Unterscheidung von städtisch und ländlich

Das Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR) liefert für die Einteilung auf Stadt- und Landkreisebene definierte, einheitliche Kriterien zur Abgrenzung dieser Kreistypen¹³³. Hierbei unterscheidet das BBSR folgende vier siedlungsstrukturelle Kreistypen:

„1. Kreisfreie Großstädte: *Kreisfreie Städte mit mind. 100.000 Einwohnern[.]*

2. Städtische Kreise: *Kreise mit einem Bevölkerungsanteil in Groß- und Mittelstädten von mind. 50 % und einer Einwohnerdichte von mind. 150 E./km²; sowie Kreise mit einer Einwohnerdichte ohne Groß- und Mittelstädte von mind. 150 E./km²[.]*

3. Ländliche Kreise mit Verdichtungsansätzen: *Kreise mit einem Bevölkerungsanteil in Groß- und Mittelstädten von mind. 50 %, aber einer Einwohnerdichte unter 150 E./km², sowie Kreise mit einem Bevölkerungsanteil in Groß- und Mittelstädten unter 50 % mit einer Einwohnerdichte ohne Groß- und Mittelstädte von mind. 100 E./km²[.]*

4. Dünn besiedelte ländliche Kreise: *Kreise mit einem Bevölkerungsanteil in Groß- und Mittelstädten unter 50 % und Einwohnerdichte ohne Groß- und Mittelstädte unter 100 E./km²¹³³.*

Die Typen „kreisfreie Großstädte“ und „städtische Kreise“ können als städtischer Raum zusammengefasst werden. Auch die „Typen ländliche Kreise mit Verdichtungsansätzen“ und „dünn besiedelte ländliche Kreise“ werden hierbei zur Kategorie ländlicher Raum gruppiert. Für die Erreichbarkeitsanalyse in Teilprojekt B wurde diese Zwei-Typen-Einteilung verwendet.

5.2.4 GIS-Analyse und statistische Analysen

Die Erreichbarkeitsanalyse wurde mithilfe der geographischen Informationssoftware (GIS) ArcGIS® (esri®) umgesetzt. GIS-Analysen erlauben eine kombinierte Analyse und Visualisierung von gesundheitsbezogenen sowie räumlichen Daten^{134, 135}. Auf diese Weise wurden die Fahrzeiten zwischen jeder 100 m x 100 m-Einheit und der jeweils nächstgelegenen Versorgungseinrichtung modelliert. Das Straßennetz wurde über das frei zugängliche Projekt „OpenStreetMap“ (OSM) bezogen¹³⁶. Die Geschwindigkeiten wurden für jeden Straßenabschnitt auf Basis der erlaubten Maximalgeschwindigkeit und der umliegenden Bevölkerungsdichte errechnet¹³⁷.

Die errechnete Fahrzeit wurde für jede 100 m x 100 m-Einheit in Sekunden angegeben und schließlich in Minuten umgerechnet. Für jede Versorgungsstruktur (z. B. Praxis für Physiotherapie) wurde für die jeweiligen Fahrzeiten Median, Minimum und Maximum ermittelt. Absolute und relative Häufigkeiten wurden basierend auf den Daten des Zensus 2011, welche für jede 100 m x 100 m-Einheit vorlagen, und den Inzidenz- und Prävalenzdaten des Krebsregisters Bayern, welche auf Landkreisebene vorhanden waren, berechnet. Die GIS-basierten Fahrzeiten wurden dichotomisiert und so die Erreichbarkeit innerhalb des für jede Versorgungsstruktur festgelegten Zeitraums ermittelt (erreichbar: ≤ 30 Minuten bzw. ≤ 60 Minuten; nichterreichbar: > 30 Minuten bzw. > 60 Minuten). Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen Wohnregion (städtisch vs. ländlich) und Erreichbarkeit wurden Odds Ratios (OR) sowie absolute Differenzen berechnet. Es wurde kein statistischer Hypothesentest durchgeführt, da zur Analyse die Grundgesamtheit, sofern datenschutzrechtlich möglich, vorlag. Alle Berechnungen wurden mit dem Software-Paket SAS® (Version 9.4) durchgeführt¹¹⁵.

5.2.5 Ethik und Datenschutz

Für Teilprojekt B erteilte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg eine Unbedenklichkeitsbescheinigung, da hierfür nur aggregierte Daten des Krebsregisters und des Zensus 2011 verwendet wurden. Aufgrund dessen wurde kein Datenschutzkonzept erstellt¹¹⁵.

6 Ergebnisse

6.1 Publikation A

Stangl S, Haas K, Eichner FA, Grau A, Selig U, Ludwig T, Fehm T, Stüber T, Rashid A, Kerscher A, Bargou R, Hermann S, Arndt V, Meyer M, Wildner M, Faller H, Schrauder MG, Weigel M, Schlembach U, Heuschmann PU, Wöckel A: *Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease – the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry*. Pilot Feasibility Stud. 2020 Feb 4;6:11. doi: 10.1186/s40814-019-0541-3 – © The Author(s) – Creative Commons Attribution 4.0¹¹⁴.

6.1.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Ausschreibung „Modellhafte Register für die Versorgungsforschung“ wurde in der neunmonatigen Förderphase ein Konzept für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs in der Modellregion Main-Franken entwickelt und pilotiert (Förderkennzeichen: 01GY1734). Das patientenorientierte BRE-4-MED-Register erfasst neben klinischen Parametern auch die Leitlinienadhärenz sowie PROMs und *met* und *unmet needs* von Angehörigen. Hierzu werden verschiedene Quellen zur Erhebung von Primär- und Sekundärdaten genutzt und die entsprechenden Informationen zentral in eine Datenbank eingepflegt, dies sind: behandelnde Ärzte, Krebsregister Bayern und Baden-Württemberg, Patientin und Angehörige. Für die Datenerhebung wurden sowohl papierbasierte als auch elektronische Fragebögen eingesetzt. So übermittelten die behandelnden Ärzte Informationen u. a. zu Diagnose, Therapie, Begleiterkrankungen und Gründe gegen eine leitlinienkonforme Therapie über ein elektronisches *Case Report Form (eCRF)*.

Für die Patientinnen wurde neben einem umfangreichen Papierfragebogen auch eine App / ein Online-Fragebogen entwickelt, mit welcher / welchem die Betroffenen standardisierte Informationen auch in kürzeren Abständen (z. B. 14-täglich) melden konnten. Für den Abgleich von Routinedaten mit den beteiligten Krebsregistern Bayern und Baden-Württemberg wurde zur Wahrung des Datenschutzes ein Abfrage-Algorithmus konzipiert, welcher die beteiligten Vertrauensstellen einbindet. Für die Beurteilung der Machbarkeit des BRE-4-MED-Registerkonzeptes wurden Kriterien festgelegt und pilotiert. An der Pilotstudie im Zeitraum März bis Mai 2018 nahmen insgesamt 31 Patientinnen teil. Diese wurden 14-täglich per App / webbasiertem Fragebogen und nach einem Monat postalisch oder telefonisch nachbefragt. Die Verständlichkeit der Fragebögen, die Akzeptanz der Patientinnen für die App / den webbasierten Fragebogen und der Datenübertragung an das Methodenzentrum einschließlich des *data linkages* wurden in der Pilotstudie positiv evaluiert. Die Förderphase erstreckte sich von September 2017 bis Mai 2018. Für das Registerkonzept liegen positive Voten der zuständigen Ethikkommissionen und des Datenschützers der Universität Würzburg vor¹¹⁴.

6.1.2 Manuskript A – as published

Stangl et al. *Pilot and Feasibility Studies* (2020) 6:11
<https://doi.org/10.1186/s40814-019-0541-3>

Pilot and Feasibility Studies

RESEARCH

Open Access



Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease—the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry

Stephanie Stangl^{1,2}, Kirsten Haas¹, Felizitas A. Eichner¹, Anna Grau¹, Udo Selig¹, Timo Ludwig¹, Tanja Fehm³, Tanja Stüber², Asarnusch Rashid⁴, Alexander Kerscher^{5,6}, Ralf Bargou⁵, Silke Hermann⁷, Volker Arndt⁷, Martin Meyer⁸, Manfred Wildner⁹, Hermann Faller^{5,10}, Michael G. Schrauder¹¹, Michael Weigel¹², Ulrich Schlembach¹³, Peter U. Heuschmann^{1,14,15} and Achim Wöckel^{2*}

Abstract

Background: Patients with metastatic breast cancer (MBC) are treated with a palliative approach with focus on controlling for disease symptoms and maintaining high quality of life. Information on individual needs of patients and their relatives as well as on treatment patterns in clinical routine care for this specific patient group are lacking or are not routinely documented in established Cancer Registries. Thus, we developed a registry concept specifically adapted for these incurable patients comprising primary and secondary data as well as mobile-health (m-health) data.

Methods: The concept for patient-centered “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry was developed and piloted exemplarily in the region of Main-Franconia, a mainly rural region in Germany comprising about 1.3 M inhabitants. The registry concept includes data on diagnosis, therapy, progression, patient-reported outcome measures (PROMs), and needs of family members from several sources of information including routine data from established Cancer Registries in different federal states, treating physicians in hospital as well as in outpatient settings, patients with metastatic breast cancer and their family members. Linkage with routine cancer registry data was performed to collect secondary data on diagnosis, therapy, and progression. Paper and online-based questionnaires were used to assess PROMs. A dedicated mobile application software (APP) was developed to monitor needs, progression, and therapy change of individual patients. Patient’s acceptance and feasibility of data collection in clinical routine was assessed within a proof-of-concept study.

(Continued on next page)

* Correspondence: woeckel_a@ukw.de

Presented on 27 September 2018, as Poster, at the 13th Conference of the German Society for Epidemiology (DGEpi) e. V., Bremen, Germany, 26–28 2018.

²Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Results: The concept for the BRE-4-MED registry was developed and piloted between September 2017 and May 2018. In total $n = 31$ patients were included in the pilot study, $n = 22$ patients were followed up after 1 month. Record linkage with the Cancer Registries of Bavaria and Baden-Württemberg demonstrated to be feasible. The voluntary APP/online questionnaire was used by $n = 7$ participants. The feasibility of the registry concept in clinical routine was positively evaluated by the participating hospitals.

Conclusion: The concept of the BRE-4-MED registry provides evidence that combinatorial evaluation of PROMs, needs of family members, and raising clinical parameters from primary and secondary data sources as well as m-health applications are feasible and accepted in an incurable cancer collective.

Keywords: Metastatic breast cancer, Patient-centered registry, Patient's needs, m-Health, Health care service research

Background

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women in Germany and worldwide [1, 2]. Metastatic breast cancer (MBC) is incurable with a median survival time for patients between 2 and 4 years [3]. Treatment of BC patients is a multidisciplinary approach since multiple health care professionals (e.g., psychologist, physician) as well as several disciplines of physicians (e.g., oncologist, gynecologist) are involved. There are national and international clinical guidelines with evidence- and consensus-based recommendations for guiding treating physicians on effective therapies [4–6]. However, international studies report frequent deviations from recommendations of existing guidelines [7, 8]. Identification of reasons and obstacles of treatment heterogeneity can provide insights on individual-patient and on structural level. The Cancer Registries in Germany provide individual information on diagnosis, therapy, and outcome, but information on patient-reported outcomes (PROs) for MBC patients are lacking [9]. Potential obstacles, which might lead to deviations from guideline recommendations, are only described for patients with early BC but not for patients with MBC in Germany, yet [10, 11]. In Germany, health care is divided into the distinct sectors acute care, rehabilitation care, and outpatient care, with different facilities being responsible for covering the costs. Thus, providing appropriate BC care throughout the sectors for MBC patients might be specifically challenging in this setting.

Therefore, the concept of a multicenter, patient-centered registry specifically adapted to the needs of patients with metastatic BC was developed. The BRE-4-MED registry aims to combine data on clinical parameters from treating physicians and established regional Cancer Registries with information on met and unmet needs reported by the patients themselves and their family members during the course of disease. Data collection and record linkage were piloted within a proof-of-concept study. Furthermore, patients' acceptance of m-health applications, including APP-based or web-based questionnaires, was also tested to provide

reliable information in patients with MBC. This paper describes the concept of the BRE-4-MED registry and gives results of the proof-of-concept study.

Methods

In 2016, the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) invited proposals for developing concepts on "Aufbau modellhafter Register für die Versorgungsforschung" (i.e., development of exemplary registries for health care service research). The proposed *Breast cancer care for patients with metastatic disease* (BRE-4-MED) registry was one of 16 registries funded within the conception phase from September 2017 to May 2018. During these 9 months, the planned BRE-4-MED concept was developed. In addition, a proof-of-concept study was carried out to assess feasibility of the concept.

Objectives of the BRE-4-MED registry

The BRE-4-MED registry aims (1) to evaluate currently administered therapies in clinical routine after first diagnosis of MBC considering existing guidelines; (2) to identify barriers hampering guideline implementation in clinical routine care on organizational (e.g., rural versus urban region) or individual (e.g., patient's age) level in different health care settings (e.g., hospital care, outpatient care); (3) to document met and unmet needs of patients and their family members over the entire course of the disease.

The primary aim is to assess prevalence of guideline-adherent therapies operationalizing quality indicators based on therapy recommendations of evidence- and consensus-based National Breast Cancer Guideline [12, 13]. Secondary aims are the association of guideline-adherent therapy of MBC patients with overall and progression-free survival as well as PROs like the following: quality of life, physical function, depression, and anxiety.

Development of quality indicators

Possible quality indicators were identified through the national evidence- and consensus-based guideline on breast cancer [4]. The standardized process followed

criteria of the First Scientific Forum on Assessment of Quality of Care and Outcome Research in Cardiovascular Disease and Stroke of the American Heart Association as well as the requirements for clinical performance measures according to the German healthcare system, which were also used for previous development of performance measures in Deep Brain Stimulation in patients with Parkinson's Disease [14–16]. The assessment of practicability and relevance of the proposed quality indicators was carried out in a moderated meeting of the Scientific Advisory Board.

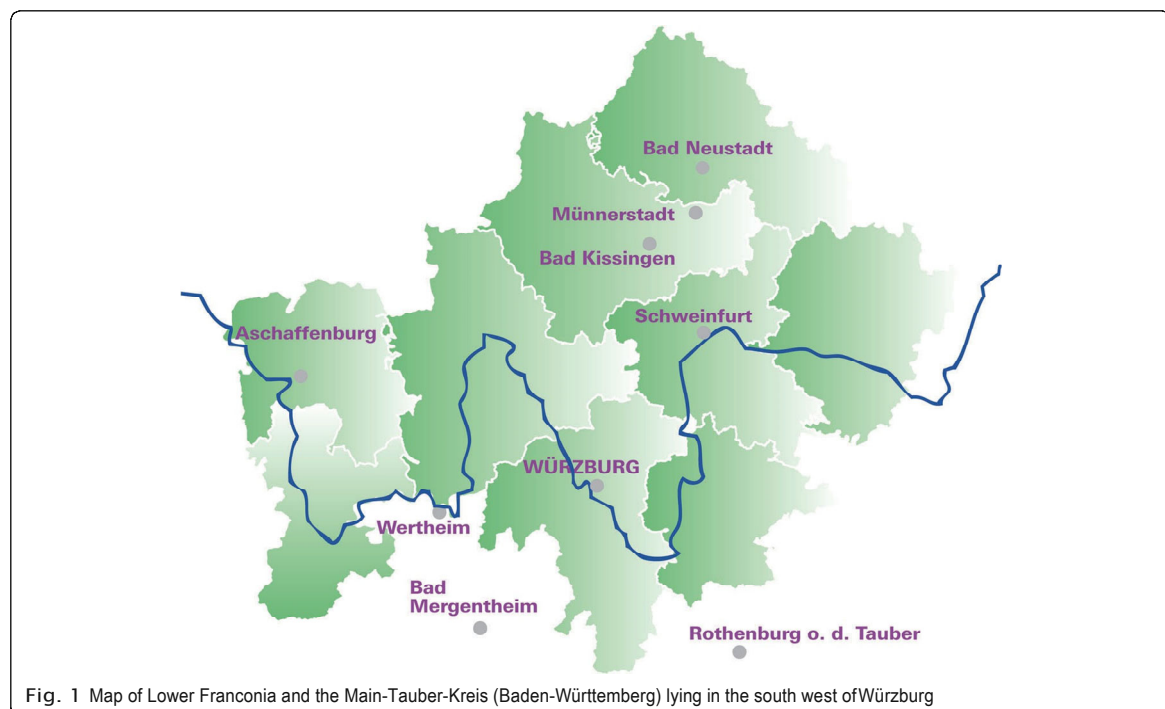
Source population and setting

The source population of the BRE-4-MED registry is the region of Main-Franconia, Germany, which comprises the northwest of Bavaria (Lower Franconia) and the northeast of Baden-Württemberg (Main-Tauber-Kreis) with about 1.3 M inhabitants (Fig. 1). Main-Franconia represents urbanized counties (e.g., Würzburg, Aschaffenburg), and rural parts (e.g., Schweinfurt, Kreis Main-Tauber). In the region, approximately 1160 patients are diagnosed with BC per year based on data from the Clinical Cancer Registry Lower Franconia; it is estimated that of those, about 205 patients (male and female) suffer from metastatic disease.

Main-Franconia as model region

The study region, Main-Franconia, was chosen as particularly suitable for addressing the aims of BRE-4-MED

since it allows to study the influence of urban and rural areas in health care provision as well as challenges of border-crossing care between different federal states (Bavaria and Baden-Württemberg). Main-Franconia also provides an excellent structure of existing and successfully cooperating networks and partners like the Comprehensive Cancer Centre Main-Franconia (CCC MF). The BRE-4-MED registry comprises the partners being involved in providing or evaluating health care such as (1) CCC MF; (2) Department of Gynecology at the University Hospital of Würzburg as coordinating center; (3) Institute of Clinical Epidemiology and Biometry (ICE-B) of the University Würzburg as method center; (4) Cancer Registries of Bavaria and Baden-Württemberg for provision of secondary data on diagnosis, therapy, and progression of MBC care; (5) Centre for Telemedicine for developing and hosting web-based application; (6) specialized acute care hospitals for patient recruitment; (7) ambulatory health care centers and outpatient physicians for reporting on follow-up care of recruited patient. These comprehensive partners enable to connect patient-reported information (primary data) and clinical information (secondary data) from multiple overlapping sources at different time points within one registry. Structures of BRE-4-MED, successfully established within the model region of Main-Franconia, can be transferred on national or international level.



Participating hospitals

Four hospitals providing breast cancer care for the region of Main-Franconia participate in the BRE-4-MED registry. Three of them are located in Bavaria (University Hospital Würzburg, Leopoldina-Hospital Schweinfurt, and Hospital Aschaffenburg-Alzenau) and one (Caritas-Hospital Bad Mergentheim) is located in Baden-Württemberg. All participating hospitals are BC centers certified by the German Cancer Society (DKG). About 80% of the MBC patients of the region are diagnosed in these hospitals (unpublished data of the Cancer Registry of Lower Franconia).

Inclusion and exclusion criteria

BRE-4-MED enrolls patients, both sexes, consecutively diagnosed with MBC, 18 years or older, and who gave written informed consent to participate. Exclusion criteria are minimized to age (< 18 years) and disease

(non-MBC) to guarantee a most representative study population of clinical routine care.

Data and survey procedures

The BRE-4-MED registry combines data from first diagnosis of MBC up to 18 months from multiple overlapping sources such as patients and their family members (primary data), treating physician, and Cancer Registries (secondary data). National and international accepted classification systems and instrumental scales validated for use in Germany are selected [17, 18]. Table 1 provides an overview of items assessed at baseline and follow-up. Figure 2 provides an overview on data sources utilized for the BRE-4-MED registry.

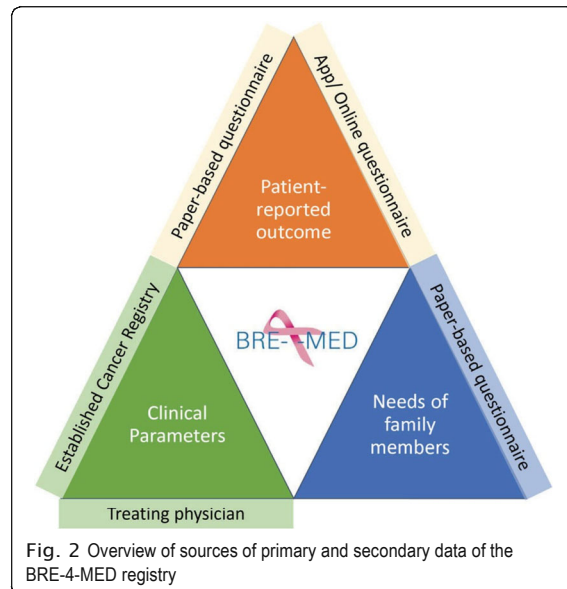
Patients and family members

Patients diagnosed with MBC are informed by the project staff (i.e., treating physician, study nurse) about the BRE-4-MED registry and asked to participate. The

Table 1 Overview of endpoints, time of data collection for the BRE-4-MED registry concept

Observation	Screening	enrolment/ baseline	3 months	6 months	12 months	18 months (study termination)	APP (Fort-nightly)	Cancer registry data	Occurrence of event
Timeframe		+ 1 day	+/- 2 weeks	+/- 2 weeks	+/- 2 weeks	+/- 2 weeks	+/- 3 days	+/- 1 month	
Eligibility check	✓	✓							
Patient information	✓								
Informed consent		✓							
Endpoints:									
(a) Treatment:									
Physicians questionnaire		✓						✓	✓
(b) Patient and caregiver:									
Quality of life/health status ¹		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Physical functioning ²		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Depression/anxiety ³		✓	✓	✓	✓	✓			
Caregiver burden ⁴			✓	✓	✓	✓			
Individual patient's needs ⁵		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Access to health care services ⁶		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Physician's empathy ⁷		✓	✓	✓	✓	✓			
Vital status, therapy change, progression		✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Socio-demographics		✓	✓	✓	✓	✓			
(3) Treatment framework:									
Living area		✓							
Health care settings		✓							✓
Core Data	✓	✓						✓	
Confounders		✓						✓	✓
Endpoints		✓	✓	✓	✓	✓			

¹EORTC-QLQ-2 (Version 3); ²PROMs (PROMIS, physical function) 4-item scale; ³depression and anxiety (Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4)); ⁴caregiver burden (Caregiver Reaction Assessment (CRA)); ⁵patient's health care needs (i.e., social, informational, psycho-oncological, administrative support); ⁶access to health care services (i.e., psycho-oncological therapy, self-aid group, medical rehabilitation, palliative care, sports); ⁷consultation and relational empathy (CARE)



participants fill out a comprehensive questionnaire at baseline (i.e., diagnosis of metastatic disease) and at 3, 6, 12, and 18 months after inclusion into the registry. To obtain high response rates, a predefined algorithm is used including regular postal and phone contact. The paper-based follow-up questionnaire is sent at follow-up time points by mail to the study participants with a cover letter and a postpaid return envelope. The letter also includes an anonymous paper-based questionnaire for the caregiver that the patient hands over to a family member in case she/he is caring for the patient. If the follow-up questionnaire is not returned to the ICE-B within 14 days, the participant is contacted by phone up to three times and a telephone interview by trained study personnel is offered to the patient. Finally, in case of lacking contact, the local registration office is contacted to validate vital status or change of address.

PROs documentation by m-health solutions

For the BRE-4-MED registry an APP and Online Questionnaire was developed by the Centre for Telemedicine (ZTM, Bad Kissingen, Germany) to test the acceptance of m-health solutions for outcome documentation in incurable patients [19]. After finalizing the APP, patients were offered to voluntarily use the APP or a web-based version of the questionnaire and were guided in installing on his/her private mobile device at baseline. The APP or web-based questionnaire is filled out on a regular basis (e.g., every 2 weeks). The password-secured APP sends a regular alert function to remind the patients of filling in the short questionnaire. As an alternative, patients can choose to use a web-based online-

questionnaire instead. With the APP or online questionnaire, the patient can report information on progression of therapy chance as well as quality of life, physical function, and met/unmet needs within shorter intervals (e.g., fortnightly) than the paper-based follow-up (i.e., baseline and 3, 6, 12, and 18 month later). Figure 3 provides a screenshot of the APP. Information of burden of caregiving is obtained from the carer, which is contacted via the follow-up mail to the patient. The BRE-4-MED participant is asked to forward the questionnaire to a relative of her/his choice. No person-identifiable data are assessed from the relative.

Physician

The treating physician enters information on diagnosis, guideline conformity, and comorbidities of the patient into an electronic Case Record Form (eCRF). At occurrence of a progression or therapy change during the course of disease, the physician is asked to give information on therapy, diagnosis, and guideline conformity again. By gaining information on progression and therapy change from several overlapping sources of information, e.g., the patient (paper-based Case Record Form (pCRF) and APP) and Cancer Registries, it is possible to

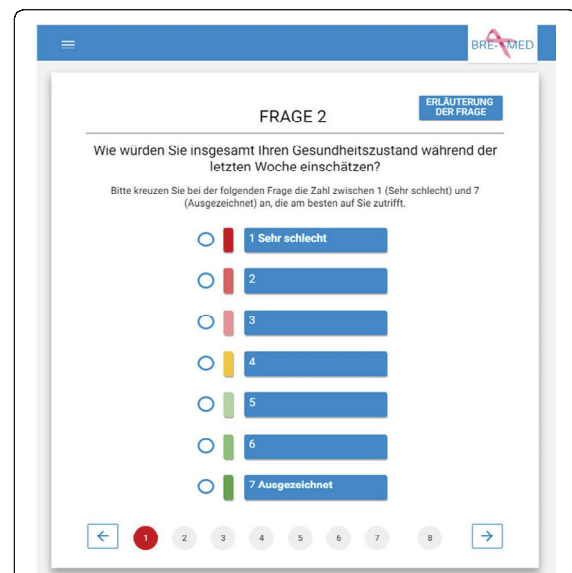


Fig. 3 Screenshots of the BRE-4-MED patient App: Question 2 on health status (European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life-2 (EORTC-QL-2 (Version 3)). The scale comprises answer options from “very bad” (1) to “excellent” (7). The red circle at the bottom gives an overview of which questions have not been answered yet (red circle) and which questions have already been answered (green circle: not shown in this screen shot). In the right upper part of the screenshot is a button “Erläuterungen der Frage”: the patient can click on it to see more information on how the question is meant

contact the respective physician to fill out another questionnaire.

Testing ways of record linkage of m-health reported data and data from Cancer Registries with paper-based reported PROs

Cooperation was established with the responsible cancer registries for Main-Franconia (Clinical Cancer Registry of Lower Franconia and Cancer Registry Baden-Württemberg) to match information from the BRE-4-MED participants with information reported to the Cancer Registries. For retrospective crosschecks of quality and completeness of data regarding diagnosis, therapies, and outcome of patients recruited in the BRE-4-MED registry, a regular record linkage with data from the Cancer Registries in Bavaria and Baden-Württemberg is planned. The feasibility of the record linkage was tested in the pilot phase. Figure 4 gives an overview how different perspectives are utilized for BRE-4-MED.

Governance and patient involvement

A steering committee and a scientific advisory board (SAB) were created to provide project and research guidance and support on all aspects of the development, implementation, and management of the registry. The BRE-4-MED registry closely collaborates with the regional patient advocacy group “Womens’ self-aid after cancer” (“Frauenselbsthilfe nach Krebs”) for establishing and running the registry, developing patient information material.

Rationale of the proof-of-concept study (March to May 2018)

To assess the feasibility and acceptance of the standardized data collection, data management, and questionnaires

(paper- and web-based) of patients and physicians as well as record linkage with Cancer Registries, a proof-of-concept study was conducted. Table 2 provides an overview of feasibility criteria assessed in the proof-of-concept study. All four participating hospitals were asked to enroll at least one patient with MBC. To ensure that data of the patient were already available in the Cancer Registries also patients with prevalent MBC were eligible for the pilot study. Patients were offered to test the voluntary BRE-4-MED APP or web-based questionnaire. The included patients were followed up after 1 month by paper-based questionnaires. The proof-of-concept study revealed first preliminary data on met and unmet needs of patients with MBC in Main-Franconia.

Ethics committee and data protection approval

The registry and the proof of concept study were approved by the ethics committee of the Medical Faculty University Hospital Würzburg (no. 245/17), the Medical Faculty of the University of Heidelberg (S-223/2018), and the Physicians’ Chamber of Baden-Württemberg (B-F-2018-034). The data management concept of the registry was approved by the corresponding data protection officer (DS-117.605-17/17). BRE-4-MED is registered within the German Clinical Trials Register (DRKS): DRKS-ID DRKS00013726 (registered: 6 February 2018).

Results

The whole process of developing and piloting the registry concept took place from September 2017 to May 2018. The concept was presented and discussed during the steering committee meetings. In total, two steering committee and two Scientific Advisory Board meetings took place during the whole process for informing the development of the registry and the pilot phase.

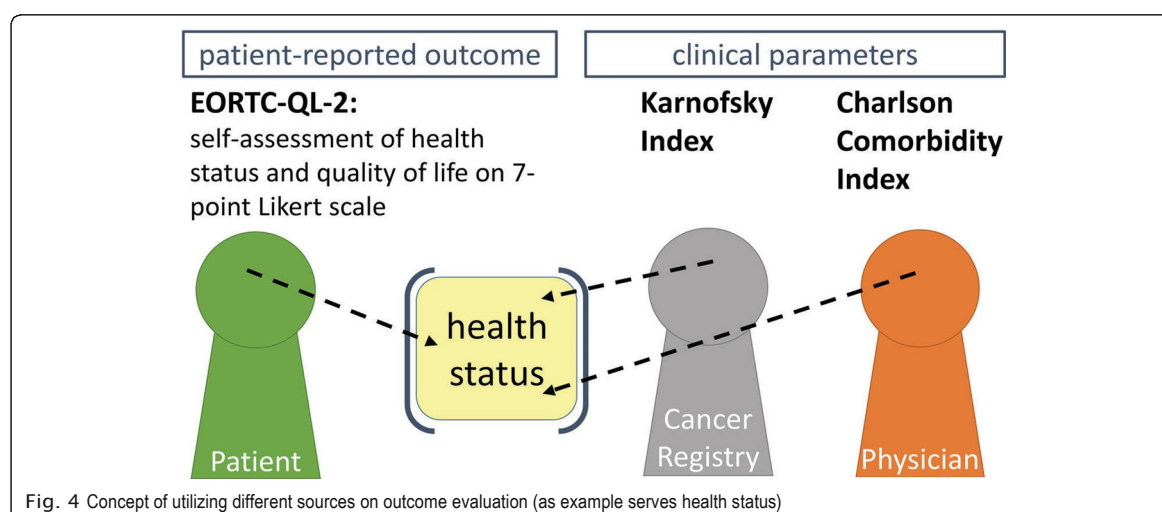


Table 2 Overview of a priori-defined criteria regarding feasibility of the developed BRE-4-MED concept

Defined feasibility criteria for proof-of-concept study
· Linkage of routine data from established Cancer Registry with patient-reported outcomes: combining secondary and primary data
○ Can patients, who gave their consent to data linkage, be identified in the established Registries?
○ Is data exchange between method center (ICE-B), trusted third parties and Cancer Registries practicable?
· Usage of m-health devices by patients and treating physicians
○ Does the concept (log in, username, completion of questionnaire, and transfer to server/central database) work out?
· Proof of organizational requirements regarding:
○ Transfer of written informed consent to method center (ICE-B) for follow-up procedures
○ Procedures of central follow-up by method center feasible (ICE-B) (postal and phone)
· Acceptance of questionnaires/m-health devices in an incurable cancer collective as well as by clinical staff
○ Usage of m-health device
○ Fill out/return of questionnaire/completeness of documentation (appropriateness and comprehensibility of questions in an incurable cohort)

Piloting the methodology of the BRE-4-MED registry within a proof-of-concept study

A proof-of-concept study was performed in all four participating hospitals to assess the feasibility of the developed concept with all questionnaires, way of data exchange, and record linkage with the Cancer registries. In addition, patient's acceptance to use the BRE-4-MED APP or online questionnaire was investigated.

Patients with prevalent or newly diagnosed MBC were eligible for the pilot study. Overall, $n = 31$ patients gave written informed consent to be included in the BRE-4-MED pilot study testing baseline assessment and 1-month follow-up. The University Hospital Würzburg, as breast center in Lower Franconia with the highest volume of treating MBC patients, served as model to assess participation rate: $N_{\text{Würzburg}} = 22$ (36%) patients were included of $n_{\text{Würzburg}} = 61$ eligible patients with prevalent and newly diagnosed MBC asked. Documented reasons for non-participation were "others," "does not want to," or "is not able to."

Baseline assessment

A total of $n = 31$ patients from all four participating hospitals provided informed consent. The mean age of the participants was 57.1 (± 13.5) years and $n = 30$ (97%) were female. $N = 30$ (97%) patients filled out a baseline questionnaire. The BRE-4-MED participant with the longest metastatic course was diagnosed in January 2004, and the patient with the shortest received the MBC diagnosis in March 2018. Table 3 shows baseline characteristics of participants.

Follow-up assessment

$N = 23$ (77%) participants provided information at 1-month follow-up ($n = 1$ death, $n = 22$ alive). Reasons for

Table 3 Patient characteristics at baseline

BRE-4-MED participants with baseline information	
Female sex, n (%)	30 (96.8)
Age, mean (std), years	57.1 (± 13.5)
Time since diagnosis of MBC, median (IQR), months	21.0 (7–45)
Care given by family member*, n (%)	6 (21.4)
Returned questionnaires of family members*, n (%)	15 (50.0)
Number of metastasis location, n (%)	
1	9 (29.0)
2	10 (32.3)
3	5 (16.1)
4	5 (16.1)
5	1 (3.2)
6	1 (3.2)
Kind of administered medication, n (%)	
No information on medication specified	1 (3.2)
Oral only	2 (6.5)
Oral + subcutaneous	1 (3.2)
IV only	14 (45.2)
IV + oral	11 (35.5)
IV + oral and subcutaneous	2 (6.5)

*Analyses were restricted to patients without missing values

non-replying were declining health condition ($n = 1$) and refusal to further participate ($n = 6$). $N = 15$ relatives' questionnaires on caregiver burden were filled out and sent back but only $n = 6$ (21%) patients stated explicitly that they were cared by a family member.

Acceptance of questionnaires

The eCRFs were evaluated positively by the treating physicians due to its intuitive design and uncomplicated and secured online transfer to the method center. The patient's questionnaire was pre-tested by a patient representative and also evaluated positively and relevant to patients themselves.

Acceptance to m-health solutions

Furthermore, $n = 23$ (missing $n = 8$) participants indicated to own a smartphone or tablet and $n = 21$ (missing $n = 10$) own a computer with internet access. The APP or online questionnaire was filled out by $n = 7$ patients at baseline and $n = 2$ at follow-up after 2 weeks. Feedback of the recruiting sites' regarding the usage of the m-health tools referred mainly to initial technical problems with the APP or online-questionnaire due to highly secured firewalls of the hospitals, which could be solved by in assistance with the ZTM. The mean age of patients utilizing m-health applications was 49.2 (± 10.2) years.

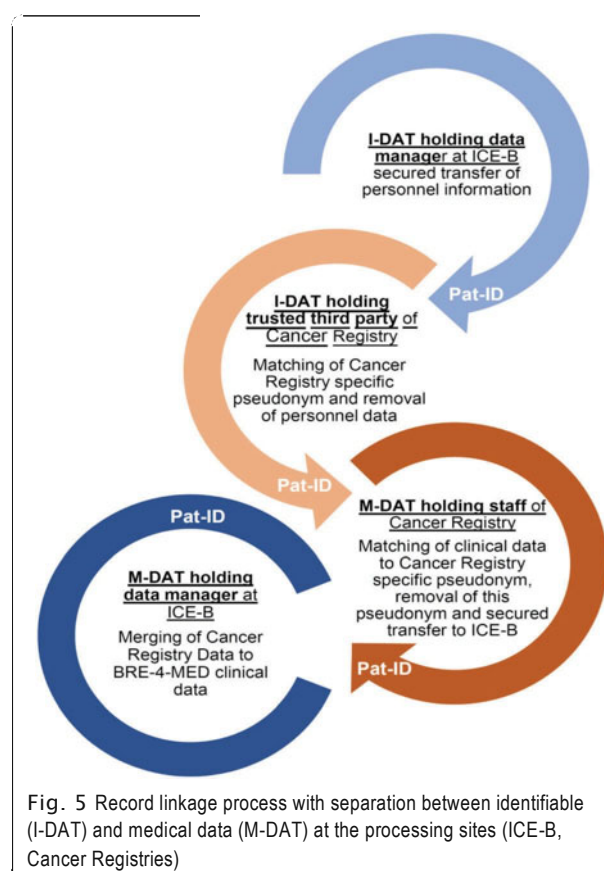


Fig. 5 Record linkage process with separation between identifiable (I-DAT) and medical data (M-DAT) at the processing sites (ICE-B, Cancer Registries)

Record linkage with Cancer Registry data

The record linkage concept with the established Cancer Registries of Bavaria and Baden-Württemberg was approved by the competent data protection officers of the registries. For record linkage the Cancer Registries and their trusted third parties, as holder of patient-identifiable data, are involved in the process. Figure 5

gives an overview of the described process. For $n = 17$ BRE-4-MED participants information was available in the Cancer Registries and record linkage was carried out successfully. Information on Karnofsky Index was available in $n = 10$ (59%) patients (Table 4).

Access to appropriate health services structures

The BRE-4-MED registry comprises rural and urban areas. Participants were asked about access to pre-defined appropriate health care providers/institutions or to specify as free text, if any unmet need was identified. Overall, the majority of pilot study participants stated that they had either no problem to access health care services such as “physiotherapy,” “general practitioner,” “medical specialist,” and “rehabilitation centers” or that the access to structures as “palliative care” and “nutritional counseling” was not necessary for them. Still a minority ($n \leq 5$) of MBC

patients in the pilot study had no access to “palliative care” or “psychotherapy” (see Table 5).

Development of a quality indicator set

The process to identify and assess potential quality indicators in breast cancer care for metastatic disease took place from November 2017 to April 2018. The final indicator set was established during a phone conference of the SAB on April 26, 2018. The national evidence- and consensus-based guideline of the German Guideline Program in Oncology “Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer” served as standard to define high quality of health care [4, 12, 13]. From the initial pool of 14 proposed indicators, a final set of 11 indicators were selected by the members of the SAB on criteria regarding relevance of the indicators for health care/the patient and practicability in clinical routine. The final set is listed as Additional file 1: Table S1.

Discussion

This report describes the development of a patient-centered MBC registry and its pilot testing in a defined region in Germany. Within a 9-month funding period, a registry concept for patients with MBC in the region of Main-Franconia was developed under the guidance of a steering committee, a scientific advisory board, and a patients’ representative. Cooperation with the competent Cancer Registries of Bavaria and Baden-Württemberg for record linkage and the participating hospitals for patient recruitment was established. Paper-based and electronic questionnaires were developed addressing clinical parameters as diagnosis, therapy, or progression as well as met and unmet needs of the patients and their family members. Questionnaires, patient’s acceptance of the APP and feasibility of data exchange and record linkage were successfully tested in a proof-of-concept study. A total of $n = 31$ patients with MBC gave written informed consent for participation in the proof-of-concept study.

Previous studies on the care of patients with early BC exist from the “Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines” (BRENDA) in Germany cohort [10, 11]. The results show that deviations from the guidelines in patients with early BC induced by the physician were associated with younger age and poorer quality of life of the patients. On the other hand, deviations based on patients’ belief are associated with older age and fears against certain treatment methods [11]. These results are not transferable to the treatment of metastasized patients, since patients with MBC receive a diagnosis of an incurable disease, which also affects patient’s family members. Information on perspectives of family members of patients with early breast cancer is missing in the BRENDA cohort. The therapy of MBC aims for a high quality of life by controlling for disease symptoms with a palliative therapy

Table 4 Information on health status at baseline from different sources

Health status	
Reported by physician: Charlson Comorbidity Index, <i>n</i> (%)	
6	28 (87.5)
7	2 (6.3)
13	1 (3.1)
Reported by Cancer Registry: Karnofsky Index, <i>n</i> (%) 90–	
100%	7 (22.6)
70–80%	3 (9.7)
No information on Karnofsky Index in Cancer Registries available	
missing	7 (22.6)
45.2) Self-rated quality of life (EORTC-QL-2 (Version 3)) by <i>n</i> = 30 patients (pCRF): 7-point Likert Scale, mean (std)	
	4.9 (± 1.2)
Self-rated quality of life (EORTC-QL-2 (Version 3)) by <i>n</i> = 7 patients (APP, eCRF): 7-point Likert Scale, mean (std)	
	5.9 (± 0.9)
Consistency of self-reported quality of life between pCRF and APP at baseline (<i>n</i> = 7), Pearson correlation coefficient Self-	
	0.90
rated health status (EORTC-QL-2 (Version 3)) by <i>n</i> = 30 patients (pCRF): 7-point Likert Scale, mean (std)	
	4.8 (± 1.2)
Self-rated health status (EORTC-QL-2 (Version 3)) by <i>n</i> = 7 patients (APP, eCRF): 7-point Likert Scale, mean (std)	
	5.6 (± 1.3)
Consistency of self-reported health status between pCRF and APP at baseline, Pearson correlation coefficient	
	0.96

approach. Already existing registries for patients with metastasized cancer focus mainly on biomarkers, which ought to be identified as predictors for treatment response [20]. Currently, there is no registry, which depicts the structures of care and patients' needs in an MBC collective, although a great heterogeneity in effective treatment behavior especially for metastatic cancers exists. Nevertheless, there is currently no standardized documentation in place, which describes the variations of therapy and the sequences of administered substances.

Table 5 Patient-reported access to health care service providers regarding breast cancer

<i>N</i> = 30 CRFs at baseline			
Access to:	No problem <i>n</i> (%)	No access possible	Not necessary
General practitioner	27 (93.1)	0 (0)	2 (6.9)
Medical specialist	30 (100)	0 (0)	0 (0)
Follow-up care	16 (69.6)	2 (8.7)	5 (21.7)
Psychotherapy	8 (27.6)	3 (10.3)	18 (62.1)
Psycho-oncologist	7 (25.9)	2 (7.4)	18 (66.7)
Cancer counseling centers	7 (24.1)	4 (19.8)	18 (62.1)
Self-aid groups	7 (25.9)	2 (7.4)	18 (66.7)
Physiotherapy	24 (85.7)	1 (3.6)	3 (10.7)
Nutritional counseling	11 (39.3)	3 (10.7)	14 (50.0)
Household help	7 (25.0)	3 (10.7)	18 (64.3)
Rehabilitation centers	13 (46.4)	4 (14.3)	11 (39.3)
Palliative care	4 (14.3)	5 (17.9)	19 (67.9)
Sports	18 (67.1)	4 (19.8)	7 (24.1)

In Germany, the Cancer Registries established by law are organized on a federal basis with every state being responsible for the statutory frame. With the German National Cancer Plan (2014, §65c SGB V) a nation-wide standardized data collection was established by the German Tumour Centres Work Group (ADT) and the German Society of Population-based Cancer Registries (GEKID). This "common oncological core data set" and the specific module "mamma" (1) aim for an economic data collection, and (2) focus on clinical parameters (e.g., hormone receptors, treatment). Thus, information on appropriate care addressing patients' needs via routinely collected patient-reported outcomes (e.g., quality of life, patients' needs) are lacking in these registries.

The BRE-4-MED registry aims to provide a database to inform clinicians and patients as well as other stakeholders (e.g., policy makers, self-aid groups). Research outputs will be disseminated to the public and local stakeholders via press releases or other communication measures, using established regional structures, including e.g. regular presentations at public events of the CCC MF, at the local forum for women health "Franken Fortbildung Frauengesundheit" and talks at events of the local patient self-advocacy groups. To raise public awareness a website as well as a patient newsletter for reporting study results and for communicating other new developments in breast cancer care back to the patient will be developed. Health care stakeholders (e.g., scientific societies, health insurance, policy makers) will be informed about the results and quality of health care by regular reports. Participating physicians will get feedback on their guideline adherence by benchmarking reports. In addition, our data can also be accessed by

external researchers for scientific analyses based on reasonable request to the steering board.

The BRE-4-MED registry concept aims to assess clinical routine care of patient with MBC. Therefore, the purpose of the concept was to make it easily to integrate by (1) keeping time to fill out the treating physician's questionnaire (eCRF) to a minimum; (2) reducing queries by utilizing eCRF including checking conditions; and (3) carrying out a centralized follow-up at the method center. Due to these aims, we will adapt our registry concept. A central study nurse will visit the participating hospitals on a regular basis (e.g., weekly) to perform patient documentation and to fill out the eCRF.

The BRE-4-MED registry concept integrates the perspectives of patients and their family members. Our proof-of-concept study revealed that family members of patients with MBC were willing to fill out an anonymous questionnaire on burden of caregiving [18]. Since only about 10% of all BRE-4-MED participants stated to be care given by a family member, the questionnaire will be supplemented by assessment of informational and supportive needs of family members. If this adaption can increase the response rate (i.e., 50% in our pilot study) of non-caregiving family members in our registry needs to be shown.

The voluntary APP and the online questionnaire was used by about one-third of BRE-4-MED participants for documenting PROs although more than two-thirds of participants stated to own a computer or smartphone/tablet with internet access. Reasons for the low coverage might be due to the lack in skills to use web-based questionnaires since the mean age of all participants was 58 years. Furthermore, some hospitals were not able to assist participants in downloading the BRE-4-MED APP or online questionnaire due to problems with highly secured firewalls in some hospitals. Wallwiener et al. reported similar challenges on usage of electronically PROs in the "Prospective Academic translational research network for the optimization of oncological health care quality in the advanced setting" (PRAEGNANT) registry [9]. The process chosen for record linkage with both established Cancer Registries (Bavaria and Baden-Wuerttemberg) worked out without any problems. Still, for some BRE-4-MED participants ($n = 14$) no information were available in the Cancer Registries. The reason might be that the state-wide report of cancer cases is mandatory by law for Baden-Wuerttemberg since October 2011 and for Bavaria since April 2017. Thus, an assessment of all patients diagnosed with MBC in all four participating hospitals as well as all over Main-Franconia is possible on an anonymous/aggregated base. This may also reduce the effort to participating hospitals keeping a screening or recruiting sheet.

Strengths and limitations

The main strength of our registry concept is the utilization and combination of primary and secondary data from several sources of information as well as m-health applications within one comprehensive registry. Thus, data from already established structures as the Cancer Registries and routine in-hospital and outpatient data can be combined with information reported by the patients themselves and their family members. This may lead to better information on appropriate care of patients with MBC. Furthermore, a patients' representative was involved in the process to provide patient's perspective on information material, recruitment procedure, and questionnaires. There are limitations of our proof-of-concept study. First, the proposed BRE-4-MED registry concept with Germany-wide standardized structures for Cancer Registries may not be applicable to international systems. Secondly, no therapy or progression occurred during the pilot phase though it is unclear how the contact and documentation of (1) a treating physician of a participating hospital or (2) a treating physician of a non-participating hospital would work out. Thirdly, the m-health solutions could not be comprehensively tested due to initial technical hurdles in some participating hospitals and due to the fact that some hospitals only offered the APP to younger participants (selection bias). Fourthly, information is collected from physicians itself in a self-report fashion, which might introduce potential bias. Fifthly, the recruitment rate was quite low (i.e., 36%), which might be caused by a short recruitment time (i.e., 3 months) due to timely restricted funding as well as the inclusion also of prevalent cases with a high disease burden. Sixthly, the retention rate for 1-month follow-up for patient's and caregiver's questionnaire was quite low (i.e., 77%), which might have several reasons: follow-up questionnaire was quite close to baseline assessment; no structured reminders were used to maintain a high response rate.

Conclusion

The BRE-4-MED pilot study established the feasibility of the developed concept regarding procedures on data collection and linkage from primary and secondary data sources for an incurable patient group. Despite a low recruitment rate, which was not a core criterion on feasibility, the collection of PROMs using m-health devices is in general accepted, considering m-health is present for patients and clinicians in Germany, yet. For the next step of the study some adaptations to the procedures need to be taken into account to improve recruitment and participation rates: (1) implementing dedicated study nurse for patient recruitment also by identification of eligible patients through interdisciplinary tumor board; (2) improve visibility of registry by distribution of

Table 6 Textbox on lessons learnt from BRE-4-MED proof-of-concept study

- Combination of primary and secondary data is feasible
 - Routinely collected data from established Cancer Registries can serve as basis and help reducing redundant data collection for physicians and can be complemented by personal PROMs follow-up information
 - Utilizing m-health in incurable cancer patients is in general accepted considering its increasing impact in the future. Adaption regarding patient's benefit (e.g., m-health as personal diary or basis for doctor-patient-communication) will be required
- Strategies for strengthening patient recruitment
 - Identification of eligible patients through interdisciplinary tumor board
 - For recruiting dedicated study nurse to improve recruitment rate
 - Standardized reminder algorithm (postal and phone) to increase response rate
 - Adaption of APP/online questionnaire to allow patient keeping track of her/his own m-health entered data and utilize these data for doctor-patient-communication
 - Improving visibility of registry by distribution of information and rationale of the study via self-aid groups or patientleaflets

information and rationale of the study via self-aid groups or patient leaflets to improve recruitment; (3) establishing standardized reminder algorithms (postal and phone) to increase response rate especially over the whole follow-up period; (4) adapting the APP to allow patient keeping track of his own m-health entered data and utilize these data for doctor-patient-communication to increase acceptance of the APP for follow-up purposes.

Our registry concept provides a patient-focused assessment of met and unmet needs and clinical parameters utilizing different assessment tools (e.g., secondary data, pCRF, eCRF, App) in a longitudinal manner. Particularly, the linkage of routine data from the Cancer Registries with patient-reported outcomes allows answering relevant questions of health care service research in terms of guideline-adherent treatment, barriers of guideline implementation, and patients' needs. Table 6 provides an overview of lessons learnt of the BRE-4-MED proof-of-concept study. We are currently seeking funding for the full implementation of our established BRE-4-MED registry concept in clinical routine care.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s40814-019-0541-3>.

Additional file 1: Table S1. Proposed quality indicators for measuring guideline adherence (based on the National Guideline on Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer" (2017) – German Guideline Program in Oncology).

Abbreviations

ADT: German Tumour Centres Work Group; APP: Application software; BC: Breast cancer; BMBF: German Federal Ministry of Education and Research; BRE-4-MED: Breast cancer care for patients with metastatic disease; BRENDa: Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines; CCC MF: Comprehensive Cancer Center Mainfranken; DKG: German Cancer

Society; DRKS: German Clinical Trials Register; eCRF: Electronic questionnaire; EORTC-QL: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life; GEKID: German Society of Population-based Cancer Registries; ICE-B: Institute of Clinical Epidemiology and Biometry; MBC: Metastatic breast cancer; m-health: Mobile health; PAT-ID: Unique patient identifier; pCRF: Paper-based questionnaire; PRAEGNANT: Prospective Academic translational research network for the optimization of oncological health care quality in the advanced setting; PROMs: Patient-reported outcome measures; PROs: Patient-reported Outcomes; SAB: Scientific advisory board; ZTM: Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen (Center for telemedicine)

Acknowledgements

We like to thank the staff of the participating hospitals for patient recruitment (Leopoldina-Krankenhaus: Andrea Bock; Hospital Aschaffenburg-Alzenau: Birgit Anger; Caritas-Hospital Bad Mergentheim: Dr. Katja-Simone Roth; University Hospital Würzburg: Theresa Hübner, Sandra Ammon, Berit Kühne and Katrin Erdmann, and the patient representative Beate Beyrich as well as Prof. Hans-Werner Hense (University Münster) for their support.

Authors' contributions

SS participated in the conception, analysis, and interpretation of data and draft of manuscript. AW, PUH, KH, FE, AG, US, and TL participated in the conception, interpretation of data, and revision of manuscript. All other authors took part in the interpretation of data and revision of manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) financially supported the development of the BRE-4-MED registry concept during the conception phase from September 2017 to May 2018 (grant number: 01GY1734). This publication was funded by the German Research Foundation (DFG) and the University of Würzburg in the funding programme Open Access Publishing.

Availability of data and materials

The dataset used and/or analyzed during the current pilot study is available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

An ethical approval was obtained from the ethics committee of the Medical Faculty University Hospital Würzburg (no. 245/17), the Medical Faculty of the University of Heidelberg (S-223/2018), and the Physicians' Chamber of Baden-Württemberg (B-F-2018-034). Written informed consent was taken from every participant.

Consent for publication

All authors read and approved the final version of the manuscript for submission.

Competing interests

Stephanie Stangl reports no disclosures.

Kirsten Haas reports no disclosures.

Felizitas Eichner reports no disclosures.

Anna Grau reports no disclosures.

Udo Selig reports no disclosures.

Timo Ludwig reports no disclosures.

Tanja Fehm reports no disclosures.

Tanja Stüber reports no disclosure

Asarnusch Rashid reports no disclosures.

Alexander Kerscher reports no disclosures.

Ralf Bargou reports no disclosures.

Silke Hermann reports no disclosures.

Volker Arndt reports no disclosures.

Martin Meyer reports no disclosures.

Manfred Wildner reports no disclosures.

Hermann Faller reports no disclosures.

Michael G. Schrauder reports no disclosures.

Michael Weigel reports no disclosures.

Ulrich Schlemmbach reports no disclosures.

Peter U. Heuschmann reports research grants from German Ministry of Research and Education, German Research Foundation, European Union, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin Chamber of Physicians, German Parkinson Society, University Hospital Würzburg, Robert Koch Institute,

German Heart Foundation, University Göttingen (within FIND-AF randomized, supported by an unrestricted research grant to the University Göttingen from Boehringer-Ingelheim), University Hospital Heidelberg (within RASUNOA-prime, supported by an unrestricted research grant to the University Hospital Heidelberg from Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo), grants from Charité-Universitätsmedizin Berlin (within Mondafis, supported by an unrestricted research grant to the Charité from Bayer), outside the submitted work.

Achim Wöckel reports grant from German Ministry of Research and Education, received honoraria for consultancy and presentation from Amgen, Novartis, Eisai, Celgene, Pfizer, Tesaro, Aurikamed, TEVA, Lilly, and Roche within the last 5 years.

Author details

¹Institute of Clinical Epidemiology and Biometry (ICE-B), University of Würzburg, Würzburg, Germany. ²Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany. ³Department of Obstetrics and Gynecology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany. ⁴Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen (ZTM), Bad Kissingen, Germany. ⁵Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany. ⁶Clinical Cancer Registry Lower Franconia, Würzburg, Germany. ⁷Epidemiological Cancer Registry Baden-Württemberg, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. ⁸Centre of Early Cancer Detection and Cancer Registration, Bavarian Health and Food Safety Authority, Nürnberg, Germany. ⁹Bavarian Health and Food Safety Authority, Munich, Germany. ¹⁰Department of Medical Psychology and Psychotherapy, Medical Sociology and Rehabilitation Sciences, University of Würzburg, Würzburg, Germany. ¹¹Clinic of Gynecology and Obstetrics, Hospital Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg, Germany. ¹²Clinic for Gynecology and Obstetrics, Hospital Leopoldina Schweinfurt, Schweinfurt, Germany. ¹³Clinic of Gynecology, Caritas Hospital Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany. ¹⁴Center for Clinical Studies, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany. ¹⁵Comprehensive Heart Failure Centre, Würzburg, Germany.

Received: 12 June 2019 Accepted: 3 December 2019

Published online: 04 February 2020

References

- Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane database of systematic reviews 2006(2):Cd000259. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000259>. pub2[published Online First: Epub Date].
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210> [published Online First: Epub Date].
- Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2003;8(6):514–20.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.1. 2017. AWMF Registernummer: 032-0450L, 2017.
- (NICE) NfHaCE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Secondary EARLY and locally advanced breast cancer: diagnosis and management 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.
- Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;Jco1801160. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01160> [published Online First: Epub Date].
- Mestres JA, iMolins AB, Martínez LC, et al. Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer. *Clin Trans Oncol*. 2017;19(2):149–61. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1520-2> [published Online First: Epub Date].
- Rocque GB, Williams CP, Kenz KM, et al. Concordance with NCCN treatment guidelines: relations with health care utilization, cost, and mortality in breast cancer patients with secondary metastasis. 2018;124(21):4231–40. <https://doi.org/10.1002/cncr.31694> [published Online First: Epub Date].
- Wallwiener M, Heindl F, Brucker SY, et al. Implementation and feasibility of electronic patient-reported outcome (ePRO) Data Entry in the PRAEGNANT Real-Time Advanced and Metastatic Breast Cancer Registry. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017;77(8):870–8. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116223> [published Online First: Epub Date].
- Schwentner L, Van Ewijk R, Kuhn T, et al. Exploring patient- and physician-related factors preventing breast cancer patients from guideline-adherent adjuvant chemotherapy-results from the prospective multi-center study BRENDA II. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2759–66. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3088-3> [published Online First: Epub Date].
- Stuber T, van Ewijk R, Diessner J, et al. Which patient- and physician-related factors are associated with guideline adherent initiation of adjuvant endocrine therapy? Results of the prospective multi-centre cohort study BRENDA II. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*. 2017;24(2):281–7. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0701-8> [published Online First: Epub Date].
- Wöckel A, Festl J, Stuber T, et al. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/0450L, December 2017) – Part 2 with recommendations for the therapy of primary, recurrent and advanced breast cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(11):1056–88. <https://doi.org/10.1055/a-0646-4630> [published Online First: Epub Date].
- Wöckel A, Festl J, Stuber T, et al. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/0450L, December 2017) – Part 1 with recommendations for the screening, diagnosis and therapy of breast cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(10):927–48. <https://doi.org/10.1055/a-0646-4522> [published Online First: Epub Date].
- Geraedts M, Selbmann HK, Ollenschlaeger G. Critical appraisal of clinical performance measures in Germany. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(1):79–85. Measuring and improving quality of care: a report from the American heart
- Association/American college of cardiology first scientific forum on assessment of healthcare quality in cardiovascular disease and stroke. *Stroke*. 2000;31(4):1002–12.
- Haas K, Stangl S, Steigerwald F, et al. Development of evidence-based quality indicators for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease and first year experience of implementation of a nation-wide registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;60:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2019.01.016> [published Online First: Epub Date].
- Lowe B, Wahl I, Rose M, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):86–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.019> [published Online First: Epub Date].
- Given CW, Given B, Stommel M, et al. The caregiver reaction assessment (CRA) for caregivers to persons with chronic physical and mental impairments. *Research in nursing & health*. 1992;15(4):271–83.
- Tieman JJ, Swetenham K, Morgan DD, et al. Using telehealth to support end of life care in the community: a feasibility study. *BMC Palliative Care*. 2016;15(1):–94. <https://doi.org/10.1186/s12904-016-0167-7> [published Online First: Epub Date].
- Hartkopf AD, Huober J, Volz B, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.002> [published Online First: Epub Date].

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6.1.3 Supplemental zu Manuskript A – as published

Additional Data - Table 1: Proposed quality indicators for measuring guideline adherence (based on the National Guideline on Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer" (2017) – German Guideline Program in Oncology)

BRE-4-MED quality indicators (process)	Background	Numerator/Denominator
Histological confirmation of metastases	A biopsy of metastases should be undertaken to assess expression profile	Numerator: Patients with metastatic breast cancer confirmation of metastasis Denominator: Patients with metastatic breast cancer
Endocrine first-line therapy	Endocrine (-based) therapy should be therapy of choice in patients with positive hormone receptor status and negative HER2 status. Endocrine therapy should not be administered where a fast remission needs to be reached	Numerator: Patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer, who undergo endocrine therapy as first-line treatment Denominator: Patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer
Chemo and endocrine combined therapy	A combined therapy should not be recommended as the increased remission rate of this therapy combination does not weigh out the increased toxicity without a prolonging in progression-free or overall survival	Numerator: Patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer, who undergo chemo and endocrine combined therapy Denominator: Patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer
Chemo and monoclonal antibody combined therapy in first-line therapy	As first-line treatment in patients with HER2-positive metastatic breast cancer a combination of a taxan and Docetaxel / Trastuzumab / Pertuzumab is recommended	Numerator: Patients with HER2-positive metastatic breast cancer, who are treated with (Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab) as first-line treatment Denominator: Patients with HER2-positive metastatic breast cancer
Treatment with trastuzumab emtansin (T-DM1) in second-line	Patients with HER2-positive metastatic breast cancer should receive T-DM1 as second-line therapy	Numerator: Patients with HER2-positive metastatic breast cancer, who are treated with TDM-1 therapy as second-line treatment Denominator: Patients with HER2-positive metastatic breast cancer

Additional Data - Table 1 continued

Recommendation for surgery/radiation by an interdisciplinary tumour board	Indication for an operative or ablative therapy should be discussed in an interdisciplinary tumour board	Numerator: Patients with metastatic breast cancer, whose treatment strategy with surgery or radiation was discussed in an interdisciplinary tumour board Denominator: Patients with metastatic breast cancer, who undergo surgery or radiation
Pleurodesis	Patients with malignant pleural effusion should be offered a pleurodesis	Numerator: Patients with metastatic breast cancer and malignant pleural effusion, who undergo pleurodesis Denominator: Patients with metastatic breast cancer and malignant pleural effusion
Information about psycho-oncological therapy	Patients and their relatives should be informed during the course of breast cancer about psycho-oncological support	Numerator: Patients with metastatic breast cancer, who got offered psycho-oncological therapy Denominator: Patients with metastatic breast cancer
Psycho-oncological therapy	Patients should undergo psycho-oncological treatment	Numerator: Patients with metastatic breast cancer, who undergo psycho-oncological therapy Denominator: Patients with metastatic breast cancer
Recommendation for palliative care by a specialist for palliative care	All patients with metastatic breast cancer should be offered palliative care (according to the individual therapy and life goals of the patient)	Numerator: Patients with metastatic breast cancer, who undergo intravenous chemotherapy and who got recommendation for consultation by a specialist in palliative care Denominator: Patients with metastatic breast cancer, who undergo intravenous chemotherapy
Supportive physiotherapy	All patients with metastatic breast cancer should be offered supportive physiotherapy	Numerator: Patients with metastatic breast cancer, who undergo physiotherapy as part of breast cancer treatment Denominator: Patients with metastatic breast cancer

6.2 Publikation B

Stangl S, Rauch S, Rauh J, Meyer M, Müller-Nordhorn J, Wildner M, Wöckel A, Heuschmann PU: *Disparities in accessibility to evidence-based breast cancer care facilities by rural and urban areas in Bavaria, Germany*. *Cancer*. 2021 Jul 1;127(13):2319-2332. doi: 10.1002/cncr.33493. Epub 2021 Apr 7 – © The Author(s) – Creative Common Attribution – Non-Commercial License¹¹⁵.

6.2.1 Zusammenfassung

Mit Blick auf den demographischen Wandel kann mit einer Zunahme an Brustkrebsfällen bis 2050 um 22 % gerechnet werden¹⁷. Dies führt insbesondere für ländliche Räume zu einer großen Herausforderung, da der dort bereits ausgeprägte Ärztemangel sich weiter verschärfen wird. Nennecke et al. fanden einen Zusammenhang zwischen dem Wohnort (städtisch verglichen mit ländlich) und dem Überleben, welches für Brustkrebspatientinnen in städtischen Räumen signifikant besser war⁸³. Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen der S3-Leitlinie des Mammakarzinoms dienen als Definition für eine qualitativ-hochwertige Versorgung (*appropriate care*). Ziel dieser Studie war die Darstellung der Erreichbarkeit von evidenzbasierten und patientenorientierten Versorgungsstrukturen zwischen ländlichen und städtischen Räumen in Bayern.

Versorgungsstrukturen wurden anhand der Empfehlung der S3-Leitlinie für das Mammakarzinom und mit der Pilotstudie des BRE-4-MED-Registerkonzeptes ermittelt^{114, 121}. Die Adressen der Behandlungsangebote wurden auf Webseiten, Datenbanken und Verzeichnissen im Zeitraum von 2018 bis 2019 identifiziert und händisch oder elektronisch extrahiert. Für die GIS-Analyse wurde die Fahrzeit zur nächstgelegenen Versorgungsstruktur mittels Individualtransport (PKW) für jede 100 m x 100 m-Einheit in Bayern ermittelt und mit Daten des Zensus 2011 sowie

mit Daten des Krebsregisters gemergt. Für die Studie wurde eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission der Universität Würzburg eingeholt (No. 2019042402)¹¹⁵.

Die Ergebnisse zeigen, dass Frauen, welche in städtischen Räumen leben, eine höhere Chance haben, die nächstgelegene Versorgungsstruktur (z. B. zertifiziertes Brustzentrum) innerhalb einer vordefinierten Fahrzeit zu erreichen, als Frauen aus ländlichen Räumen.

6.2.2 Manuskript B – as published



Original Article

Disparities in Accessibility to Evidence-Based Breast Cancer Care Facilities by Rural and Urban Areas in Bavaria, Germany

Stephanie Stangl, MPH ¹; Sebastian Rauch, PhD²; Jürgen Rauh, PhD²; Martin Meyer, PhD³;
Jacqueline Müller-Nordhorn, MD³; Manfred Wildner, MD⁴; Achim Wöckel, MD⁵; and Peter U. Heuschmann, MD^{1,6,7}

BACKGROUND: Breast cancer (BC), which is most common in elderly women, requires a multidisciplinary and continuous approach to care. With demographic changes, the number of patients with chronic diseases such as BC will increase. This trend will especially hit rural areas, where the majority of the elderly live, in terms of comprehensive health care. **METHODS:** Accessibility to several cancer facilities in Bavaria, Germany, was analyzed with a geographic information system. Facilities were identified from the national BC guideline and from 31 participants in a proof-of-concept study from the Breast Cancer Care for Patients With Metastatic Disease registry. The timeframe for accessibility was defined as 30 or 60 minutes for all population points. The collection of address information was performed with different sources (eg, a physician registry). Routine data from the German Census 2011 and the population-based Cancer Registry of Bavaria were linked at the district level. **RESULTS:** Females from urban areas ($n = 2,938,991$ [ie, total of females living in urban areas]) had a higher chance for predefined accessibility to the majority of analyzed facilities in comparison with females from rural areas ($n = 3,385,813$ [ie, total number of females living in rural areas]) with an odds ratio (OR) of 9.0 for cancer information counselling, an OR of 17.2 for a university hospital, and an OR of 7.2 for a psycho-oncologist. For (inpatient) rehabilitation centers (OR, 0.2) and genetic counselling (OR, 0.3), women from urban areas had lower odds of accessibility within 30 or 60 minutes. **CONCLUSIONS:** Disparities in accessibility between rural and urban areas exist in Bavaria. The identification of underserved areas can help to inform policymakers about disparities in comprehensive health care. Future strategies are needed to deliver high-quality health care to all inhabitants, regardless of residence. *Cancer* 2021;127:2319–2332. © 2021 The Authors. Cancer published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Cancer Society This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

KEYWORDS: accessibility, breast cancer, evidence-based medicine, geographic information science, health care service research.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is one of the most common malignant neoplasia in women in Germany: approximately 70,000 incident cases occurred in 2016 with a mean age of 64 years at first diagnosis.^{1–3} For treatment, an evidence- and consensus-based clinical guideline exists.^{4,5} The guideline was developed by a multidisciplinary board representing the different disciplines involved in BC care (eg, gynecology and physiotherapy) throughout the different stages of care. In Germany, health care delivery is split into different sectors: inpatient care, rehabilitation, and outpatient care. This leads to substantial challenges in the continuous provision of high-quality care.⁶ To overcome these challenges, initiatives such as disease management programs for chronically ill patients and the definition of health care priorities by national acts have been initiated.^{7,8} Nennecke et al⁹ investigated survival with the 10 most frequent cancer types between rural and urban areas in Germany. For their analysis, they used data from 11 cancer registries including 165,565 BC cases. The authors found that patients with BC who were 65 years old or older had better survival when they were living in urban areas versus rural areas.

With the development of the National Cancer Act, 13 priority goals were defined for guiding cancer care.⁷ Goal 4 determines that high-quality care has to be offered to all patients with cancer, regardless of age, sex, ancestry, residence, or health insurance status. Identifying regional differences in the provision of adequate (ie, evidence- and consensus-based) cancer care can guide the delivery of health care for the entire population. Geographic information system (GIS) analysis

Corresponding Author: Peter U. Heuschmann, MD, Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Josef-Schneider-Strasse 2 (D7), D-97080 Würzburg, Germany (peter.heuschmann@uni-wuerzburg.de).

¹Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, Germany; ²Institute of Geography and Geology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; ³Bavarian Cancer Registry, Bavarian Health and Food Safety Authority, Nuremberg, Germany; ⁴Bavarian Health and Food Safety Authority, Munich, Germany; ⁵Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; ⁶Center for Clinical Studies, University Hospital Würzburg, Germany; ⁷Comprehensive Heart Failure Centre, Würzburg, Germany

This study was presented in part as a poster at the 42nd San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10 to 14, 2019; San Antonio, Texas.

We thank Jonathan Lintzen and Tim Haas for digitalizing address data for the geographic information system analysis; Carsten Vogel, MSc, for setting up the Python script for data extraction; and Dr. med. Tanja Stüber, Dr. med. Jasmin Festl, and Dr. rer. nat. Claudia Staib (Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg) for their clinical input on breast cancer care.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

DOI: 10.1002/cncr.33493. Received: August 29, 2020; Revised: December 23, 2020; Accepted: January 25, 2021; Published online April 7, 2021 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Original Article

is an effective tool for visualizing and analyzing health data combined with spatial information.¹⁰ GIS analysis allows depicting travel times by foot, car, or public transportation to or from facilities of interest. Results may serve as an indicator on accessibility and help in identifying underserved regions. Through the linkage of routinely collected data (RCD), population subgroups with hampered access to health care facilities may be identified. Thus, policymakers can use this information to reallocate resources and to ensure equal access to health care for all residents. However, comprehensive data including these aspects are lacking for Germany. Because of demographic changes, including the aging of German society, BC cases will increase by 22% (per 100,000; crude rate) until 2050 (vs 2007).¹¹ This trend might especially be challenging for rural areas because of their higher proportion of elderly people. Moreover, a physician shortage might further aggravate the challenges of comprehensive care.^{12,13}

The aim of our study was to identify areas with restricted access to nearest BC care facilities by using GIS-based (road) travel times linked with RCD from a statewide cancer registry and the German census. Bavaria was used as a model region for Germany because of its mainly rural character.

MATERIALS AND METHODS

Study Region and Model Disease

Bavaria lies in the southeast of Germany and is the largest territorial state. Bavaria comprises 96 districts, which can be categorized as rural or urban according to the Federal Office for Building and Regional Planning. The definition is based on population density and settlement structure characteristics (Supporting Data 1). Approximately 12.5 million inhabitants were registered in Bavaria (by May 9, 2011), with more than half ($n = 6,687,938$ [54%]) living in rural areas (Supporting Table 1). Females living in urban areas comprise $n = 2,938,991$ compared to those living in urban parts $n = 3,385,813$. With stratification by age groups, an advantage for rural areas versus urban ones can be seen in the <18-year age group (1,174,773 in rural areas [55%]) and in the 50- to 65-year age group (1,376,548 in rural areas [56%]). However, lower percentages of the 18- to 29-year age group (897,726 in rural areas [51%]) and the 30- to 49-year age group (1,907,852 in rural areas [52%]) live in rural regions (vs the rate of 54% based on all inhabitants). Moreover, 54% of all males and females are from rural areas.

Recommended Evidence-Based Breast Care Facilities

We searched the national guideline "Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-Up Care for Breast Cancer" for

recommended facilities.^{4,5} Results from the proof-of-concept study of the Breast Cancer Care for Patients With Metastatic Disease (BRE-4-MED) registry were used to identify additional facilities for BC care. Results of the 3-month proof-of-concept study are described elsewhere.¹⁴ Shortly, for the current analysis, we used information from 31 BRE-4-MED participants surveyed about their individual situation regarding access to several health care services ("no problem," "no access possible," or "not necessary"). In addition, patients could state facilities not mentioned in the BRE-4-MED questionnaire as free text. Finally, facilities from the guideline and those reported by patients were merged to identify overlaps (Fig. 1). A few recommendations, such as nutrition counselling, sports, integrative/complementary medicine, and contact person, were dropped because no standardized or accredited delivery of these services was stated in the guideline. Household aid was excluded from the analysis because this service demands availability more than accessibility (from a patient's point of view), and social services have been mandatory by law for all hospitals since October 2017. Nevertheless, services such as psychotherapy (not specialized for cancer) and geriatric assessment were also not further considered because these services are more essential for a non-BC population or can be delivered by any physician using a standardized screening instrument. Primary care was excluded because gynecologists in particular represent the major contact persons for BC evidence-based aftercare with respect to palpation examinations, sonography, and mammography.

Overall, 15 facilities were identified that covered all stages of care: prevention, acute care, rehabilitation/aftercare, and palliative care (Table 1).

Collection of Address Information

Address details were obtained from different sources such as the homepages of providers and contacts of scientific societies or professional associations. Data were extracted in an automated way if possible. More details on data extraction are given in the supporting material (Supporting Data 2). The whole process of data collection took place from 2018 to 2019.

Because the quality of the information was heterogeneous, we applied a statement to assess the risk of bias based on the following criteria: 1) the level of address information (street level vs postal code level) and 2) the comprehensiveness of the providers (missing data due to the extraction or source of information [eg, just 1 association screened] likely).

Accessibility

Criteria for the accessibility model were defined. The potential travel speed was calculated on the basis of the

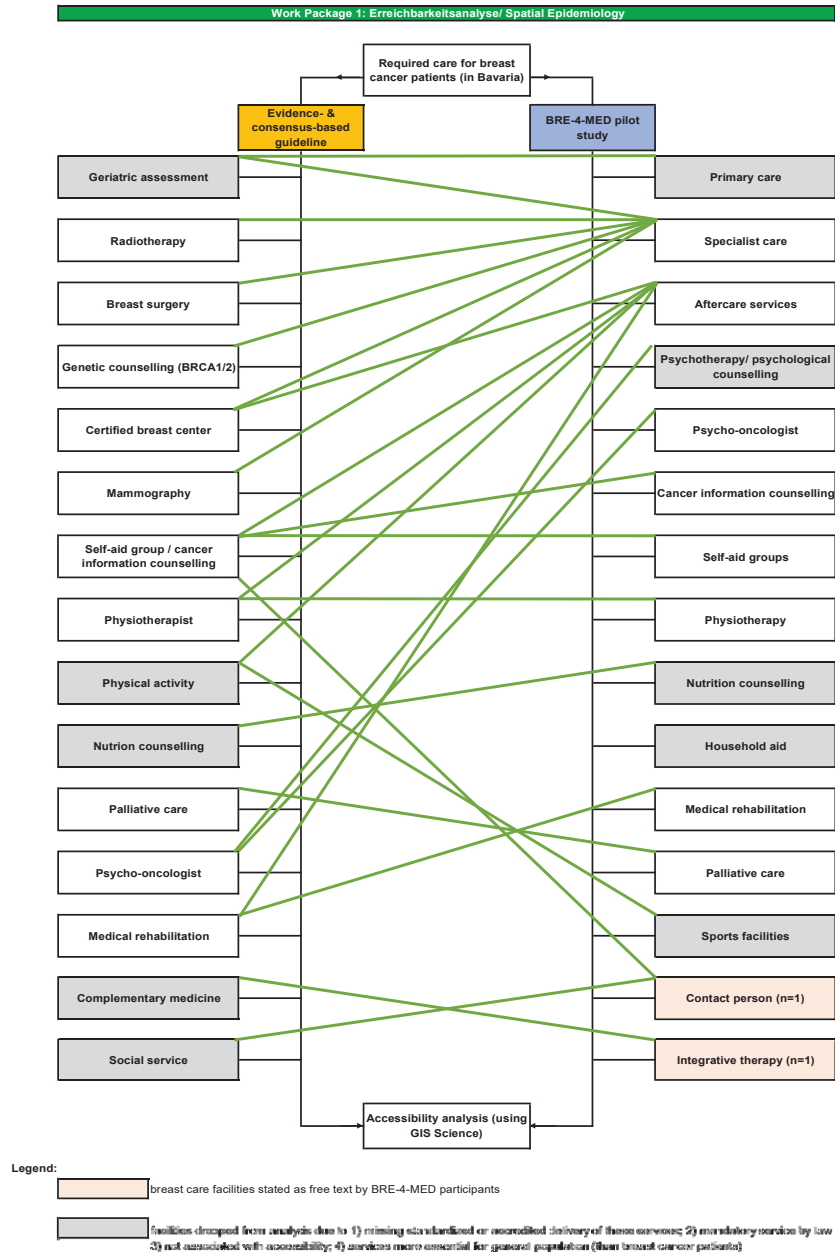


Figure 1. Comparison of health care facilities identified by the evidence-based guideline and facilities reported by participants of the BRE-4-MED registry. BRE-4-MED indicates Breast Cancer Care for Patients With Metastatic Disease; GIS, geographic information system.

street type (eg, motorway), speed limit, and surrounding population density as classified by the Federal Office for Building and Regional Planning.¹⁵ For travel modality,

only individual transportation was considered in our current study because patients with BC can get a prescription for taxi/shuttle service rides to medically

Original Article

TABLE 1. Evidence-Based and Patient-Reported Health Care Facilities for Breast Cancer Care and Predefined Accessibility (in Minutes)

Accessibility	Health Care Facilities for Breast Cancer Care	Source of Information for Addresses	Health Care Sector	Information Bias ^a
Within 30 min	Certified breast care centers	Homepage: German Cancer Society (OncoMap), statutory health insurance	Prevention, acute, aftercare, palliative	Mild
	Cancer information counselling	German Cancer Society	Acute, aftercare	Mild
	Self-aid groups	Homepages of self-aid groups plus contact via newsletter of Bavarian Cancer Society	Acute, aftercare	Moderate
	(Inpatient) rehabilitation centers (with an indication for oncology)	Federal Office of Statistics	Rehabilitation	Mild
	Palliative care	Bavarian Ministry for Health and Care	Palliative	Mild
	University hospitals	Homepage	Prevention, acute, aftercare, palliative	Mild
	Radiotherapist	Statutory Health Physicians of Bavaria	Prevention, acute, aftercare	Moderate
	Urologist or andrologist	Statutory Health Physicians of Bavaria	Acute, aftercare	Moderate
	Psycho-oncologist	Homepage of the Cancer Information Service	Acute, aftercare	Moderate
	Physiotherapy	German Association of Physiotherapists	Acute, rehabilitation	Moderate
Within 60 min	Mammography screening	Homepage of central unit	Prevention	Moderate
	(Aftercare) mammography	Statutory Health Physicians of Bavaria	Acute, aftercare	Moderate
	Diagnostic assessment unit	Statutory Health Physicians of Bavaria	Acute, aftercare	Moderate
	Genetic counselling center	Statutory Health Physicians of Bavaria	Acute	Moderate
	Fertility and reproduction center	Homepages/professional societies	Acute, aftercare	Severe

^aThe risk of bias was estimated on the basis of extraction/collection challenges regarding missing data and the aggregation of addresses.

necessary treatments. Address information on single providers was obtained. Nevertheless, a short comparison of travel times (in minutes) between rural and urban areas with individual and public transportation is given in the supporting information (Supporting Table 3, Supporting Data 4, and Supporting Figs. 1 and 2).

In the context of regional planning, which is used by governments for strategic development for regions, the concept of central places is applied to organizing and promoting places.¹⁶ Shortly, places are categorized as basic, middle, or regional centers on the basis of their minimum infrastructure, the minimum amount of inhabitants in their catchment area, and the reasonable accessibility of these centers from peripheral sites. For our GIS analysis, we transferred this concept to BC care. Facilities representing basic BC care should be accessible within 30 minutes. These facilities might also be needed by patients on a regular basis (eg, psycho-oncology); therefore, good accessibility should be mandatory in particular. For facilities mostly needed by a minority of patients with BC, a timeframe of 60 minutes was applied. All facilities with defined time frames and health care sectors are presented in Table 1.

Geographic Information System

The accessibility of health care facilities is a central instrument for an evaluation of the health care system. For our analysis, we used a street network from the free OpenStreetMap. The usage of OpenStreetMap has been demonstrated in similar research.^{17,18} This type of analysis, using ESRI's ArcGIS, provides an evaluation of

the temporal accessibility of each population point in the study. Visualization of the spatial conditions helps us to better understand the overall care situation. Although this is not always reality, we assumed that patients would choose the facility closest to their residential location.¹⁷⁻²⁰

Data Linkage

RCD are raised for administrative or public health purposes and do not serve a priori research questions.²¹ For our analysis, we used RCD from the German Census 2011 and the Bavarian Cancer Registry (BC incidence and prevalence), and we linked this information to GIS-based travel times.

German Census 2011

Information on population size, sex, and age strata were obtained from published aggregated data from the 2011 national census.²² More information on the census is provided in the supporting material (Supporting Data 3). All census data were derived for our spatial analysis on a 100 m × 100 m level. Bavaria is split into 581,539 squares of 100 m × 100 m, which were used for our analysis. Because of data protection, squares with fewer than 3 inhabitants were rounded up to 3. Because of aggregation, no linkage between several variables was possible (eg, the number of females in each age group).

Bavarian Cancer Registry

Data on BC cases were drawn from the Bavarian Cancer Registry. This mandatory registry provides information on

a population-based level. Information on incidence and prevalence was derived at the district level. The latest data were available for the reference date: December 31, 2015. The completeness of cancer registration in Germany is assessed externally by the federal Robert Koch Institute. For women with BC in Bavaria, the completeness in 2015 has been estimated to be 96% with a death certificate only rate of 4% (cases registered by death certificate only).

Ethics Committee and Data Protection Approval
For the BRE-4-MED registry, ethical approval was obtained from the ethics committee of the University of Würzburg (245/17), the University of Heidelberg (S-223/2018), and the Physicians' Chamber of Baden-Württemberg (B-F-2018-034). Participants gave written informed consent. From the Bavarian Cancer Registry, only aggregated data were used. Thus, no formal ethics committee review or data protection approval was required. A declaration of no objection waiver by the ethics committee of the University Würzburg is available (No.2019042402).

Statistical Analysis

A variable travel time by car, calculated with ArcGIS, was available in seconds for each 100 m × 100 m square and was transformed into minutes. Medians, minimums, and maximum times from residences to nearest facilities were calculated. We dichotomized the travel time for each facility by using the cutoffs for accessibility (yes or no: ≤30 vs >30 minutes or ≤60 vs >60 minutes; Table 1). Demographic information on the accessibility of every 100 m × 100 m square was aggregated at the district level. In case districts had both (accessible and nonaccessible parts), we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases (Supporting Table 1). To quantify and compare associations between the area of living (urban vs rural) and the accessibility of facilities, we calculated the odds ratios (ORs). ORs were restricted to females except for urologists/andrologists (restricted to males). The absolute difference in females (or males) with no accessibility between rural and urban areas was calculated ($n_{\text{rural}} - n_{\text{urban}}$). No statistical testing was performed because the high number of observations ($n = 581,539$) factually constituted the entire population, not only a random sample. Analyses were performed with SAS 9.4 for Windows.

RESULTS

Accessibility of Nearest Facility

The median travel times to BC facilities for urban and rural areas were in most cases within the predefined time frame (see Table 2). Only for rehabilitation (both

types of areas) and university hospitals (rural areas) did the travel time exceed the 30-minute cutoff by 10 to 20 minutes.

The majority of females with access within 30 minutes were living in urban areas. The urban-rural gap (within 30 minutes) was especially pronounced for distances to university hospitals (2,120,419 in urban areas [34%] vs 443,468 in rural areas [7%]), cancer information counselling centers (CICCs; 2,705,842 in urban areas [43%] vs 1,906,698 in rural areas [30%]), and psycho-oncologists (2,751,319 in urban areas [44%] vs 2,276,230 in rural areas [36%]; Supporting Table 1). Odds for access to a CICC (within 30 minutes) were 9 times higher for females from urban regions versus those from rural parts of Bavaria (Table 2). Furthermore, access within 30 minutes to the nearest psycho-oncologist (OR, 7.2), university hospital (OR, 17.2), palliative care (OR, 16.7), mammography screening (OR, 26.6), and (after-care) mammography (OR, 145.2) was also more likely for females living in urban areas versus rural areas. Absolute differences between females from rural and urban areas without accessibility quantifies this gap for the 3 services with the biggest discrepancies: university hospitals (2,123,773), CICCs (1,245,966), and psycho-oncology (921,911).

A reversing trend between urban and rural areas was found for rehabilitation (218,219 in urban areas [3%] vs 1,093,691 in rural areas [17%]) and genetic counselling (2,778,311 in urban areas [44%] vs 3,325,796 in rural areas [53%]) in favor of rural areas. Females living in urban areas had 70% decreased odds (OR for genetic counselling, 0.3) and 80% decreased odds (OR for rehabilitation, 0.2) for accessibility in comparison with females living in rural areas (Table 2).

Furthermore, no major differences in accessibility between areas were revealed for urologists/andrologists, physiotherapy, and fertility/reproduction centers. Five percent of all females (140,432 in urban areas [2%] and 167,282 in rural areas [3%]) were over the 60-minute cutoff for fertility/reproduction facilities (OR, 1.0). Even fewer females (<1%; or males [urologist]) had travel times over 30 minutes to the nearest urologist/andrologist or physiotherapist. Nevertheless, all of those were inhabitants of rural areas (the OR was not available because of a cell count of 0). Similar patterns were observed when we compared relative numbers estimated from the census as well as numbers of incident or prevalent BC patients from cancer registry data.

Figures 2 to 7 provide an overview of Bavaria-wide accessibility of all settlements for selected facilities. In

Original Article

TABLE 2. Travel Times to Nearest Health Care Facilities (in Minutes) and Odds Ratios Regarding the Chance of Accessibility Within a Predefined Timeframe

Health Care Facilities for Breast Cancer Care	Travel Time, Median (Range), minutes		Odds Ratio ^a	Absolute Difference Between Females ^b From Rural and Urban Areas With No Accessibility ($n_{\text{rural}} - n_{\text{urban}}$)
	Urban	Rural		
Certified breast cancer centers	14 (0-54)	21 (0-81)	3.4	441,910
Cancer information counselling	17 (0-69)	29 (0-106)	9.0	1,245,966
Self-aid groups	11 (0-57)	15 (0-75)	3.9	168,512
(Inpatient) rehabilitation centers	51 (0-114)	40 (0-96)	0.2	-428,650
Palliative care (inpatient and outpatient)	10 (0-39)	14 (0-62)	16.7	75,898
University hospitals	27 (0-122)	54 (0-143)	17.2	2,123,773
Radiotherapist	13 (0-73)	21 (0-79)	3.7	494,047
Urologist or andrologist ^b	7 (0-29)	10 (0-43)	NA	10,888
Psycho-oncologist	14 (0-57)	25 (0-99)	7.2	921,911
Physiotherapy	3 (0-22)	6 (0-41)	NA	8
Mammography screening	11 (0-35)	14 (0-80)	26.6	120,180
(Aftercare) mammography	9 (0-32)	14 (0-60)	145.2	41,235
Diagnostical assessment unit	14 (0-54)	20 (0-81)	2.7	332,262
Genetic counselling center	17 (0-80)	27 (0-82)	0.3	-100,663
Fertility and reproduction center	21 (0-78)	35 (0-92)	1.0	26,850

Abbreviation: NA, not available (no observations in the denominator).

A minimum travel time of 0 minutes is given when the distance to the nearest (public) street (with driveways and so forth also considered as ways to the street) is identical for the facility of interest and the place of living (patient).

^aChance for accessibility (within a predefined time frame) for females living in urban areas versus females from rural areas (urologists/andrologists were calculated for males).

^bMales: urologists/andrologists.

particular, accessibility to certified BC centers, university hospitals, CICC, and psycho-oncologists in Bavaria was over 30 minutes in regions close to international and also national borders. This trend was strongly pronounced for university hospitals, which were located in cities far from international borders. In addition, CICC were not accessible within 30 minutes for some regions close to the border. For certified BC centers, similar patterns could be seen. Nevertheless, some central regions also showed travel times above the predefined timeframe. Psycho-oncologists, as identified within our search, were accessible, especially within rural regions close to the Czech border. Still, regions in the south of Bavaria, close to the Austrian border, and in the north, close to Hesse and Thuringia, had long travel times to the nearest psycho-oncologist in Bavaria. The accessibility of inpatient rehabilitation centers (specialized for cancer) showed an inverse trend. In particular, more central regions had no access within 30 minutes. Mammography screening showed an almost Bavaria-wide coverage. Only a few settlements near Hesse or the Czech Republic had hampered access. Further information on key differences between Figures 2 to 7 is provided in Supporting Table 2.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first comprehensive GIS analysis of the accessibility of various health care facilities in Germany using the largest territorial state, Bavaria, as a model region.

In the majority of the investigated evidence-based health care facilities for adequate BC care, we found a disadvantage for women living in rural regions versus urban regions; this was especially pronounced for psycho-oncologists and CICC. The rural-urban gap in access to BC facilities was strongly pronounced for areas close to the border.

Demographic changes will shift the disease spectrum.²³ In particular, chronic diseases in the elderly requiring long-term care will increase.¹¹ Thus, strategic planning and the development of environments with comprehensive access to health care services are of major importance. Our analyses have revealed that rural regions, where the majority of the elderly live, are already facing challenges in accessibility (eg, psycho-oncologists).

A few earlier studies of distances to health care investigated an association between travel times and factors such as a later stage at diagnosis and found a relationship with worse outcomes, especially for people living in rural areas.²⁴⁻²⁷ A GIS analysis based on data from the Study of Health in Pomerania population-based cohort found no statistically significant association between the spatial accessibility of family practitioners or gynecologists and the number of consultations for any reason by females surveyed.²⁸ However, the authors stated as a limitation that severe conditions (eg, chronic diseases), which might influence adherence and the number of consultations, were not assessed.

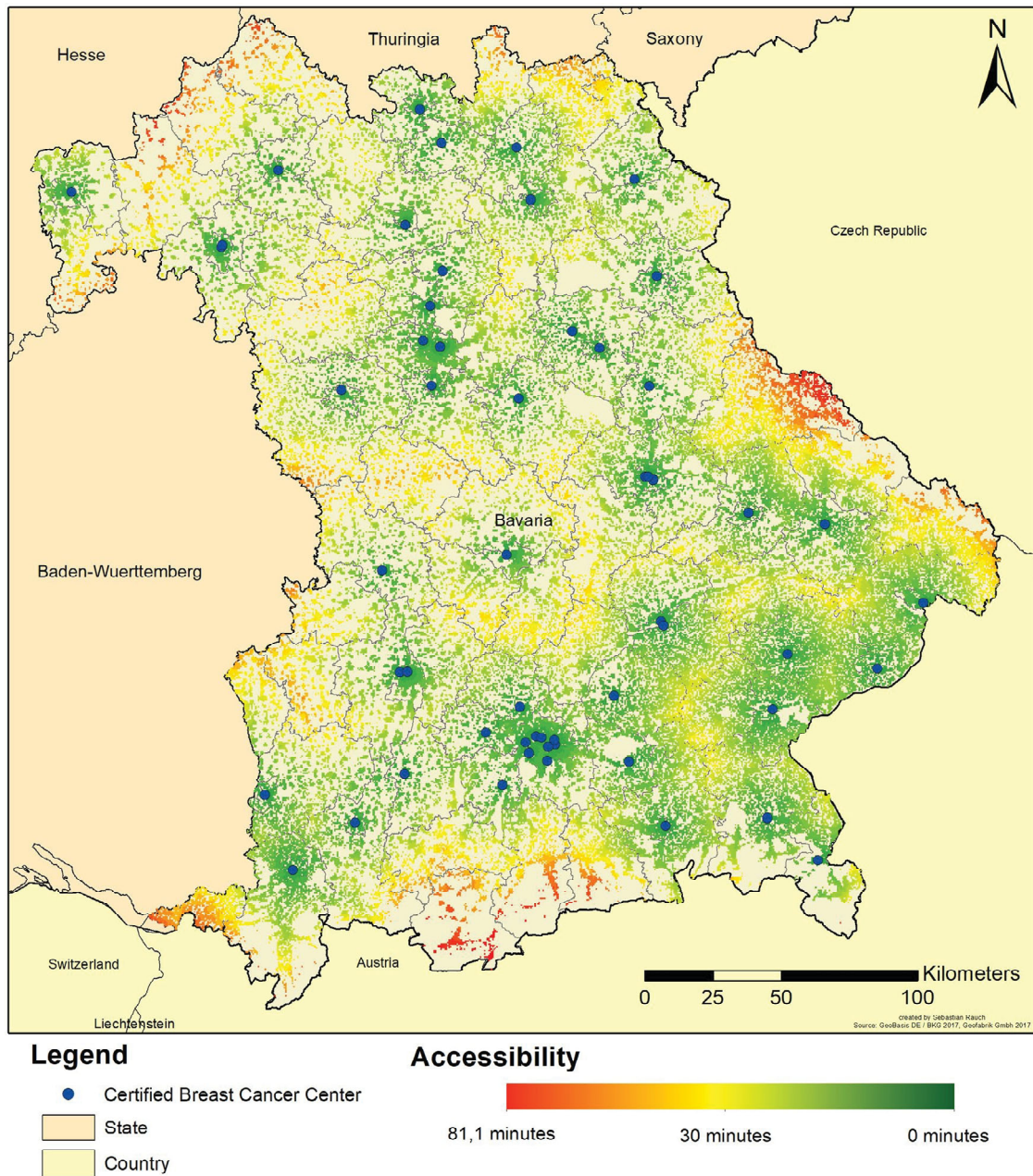


Figure 2. Accessibility of certified breast cancer centers in Bavaria, Germany.

Our findings indicate substantial disparities between rural and urban regions, especially for services such as psycho-oncology, university hospitals, palliative care, and CICC. These facilities represent vital parts of the medical treatment and psychosocial well-being

of patients with BC.^{4,5,29} An undersupply of information or psychosocial services might lead to an increase in mental health issues when patients are not able to cope with their diagnosis.³⁰ A lack of expertise from university hospitals in terms of cutting-edge therapies might be

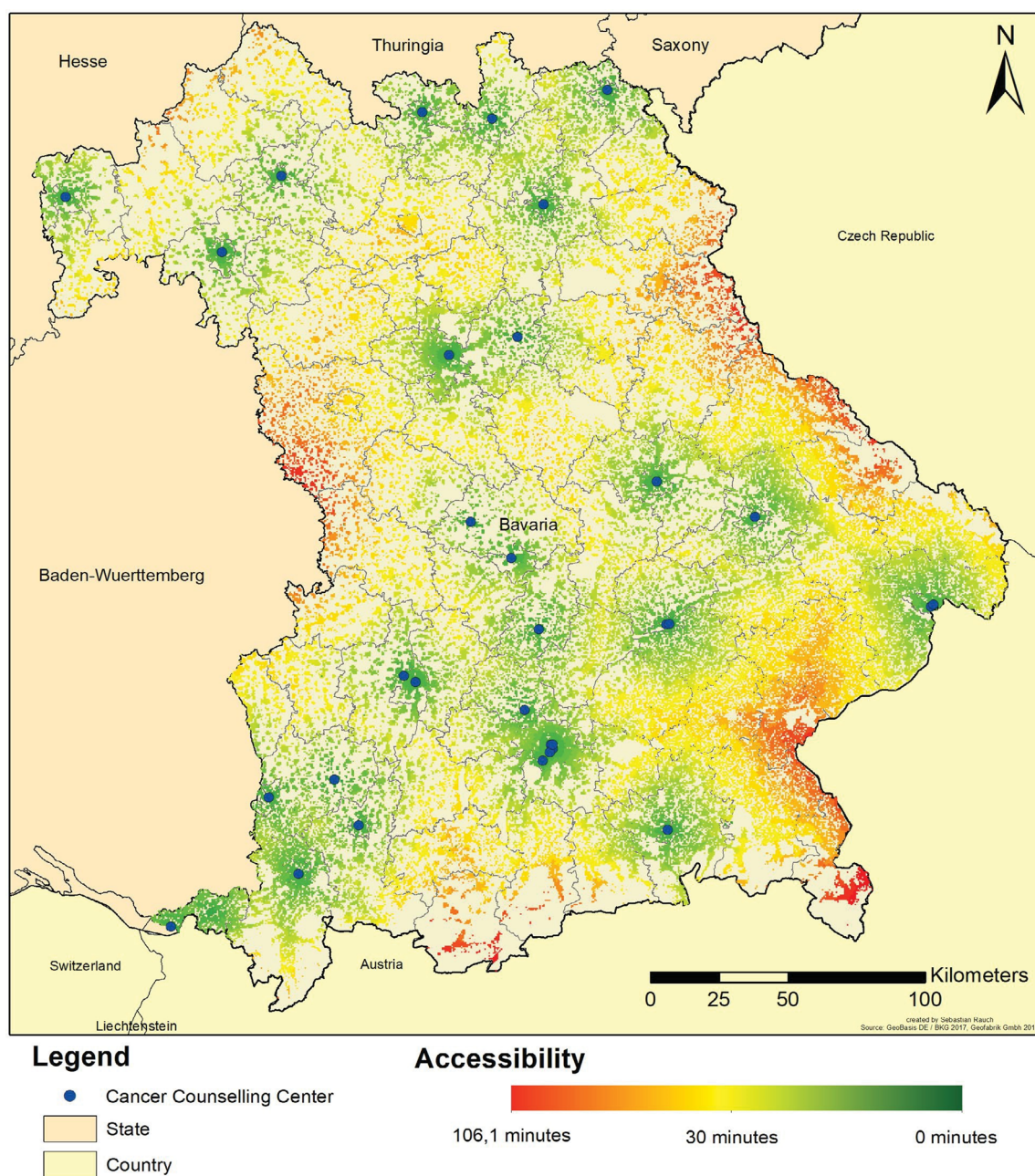


Figure 3. Accessibility of certified cancer information counselling in Bavaria, Germany.

associated with inadequate care. Furthermore, rehabilitation is often provided by inpatient centers, especially in rural areas. Nevertheless, providing rehabilitation in a community-based and integrated manner might help to overcome this sectoral and geographic separation. As

mammography screening shows, a comprehensive distribution can be successfully organized on the basis of governmental requirements. Moreover, accessibility to CICCs might not represent a major public health issue because counselling is possible via phone or the internet.

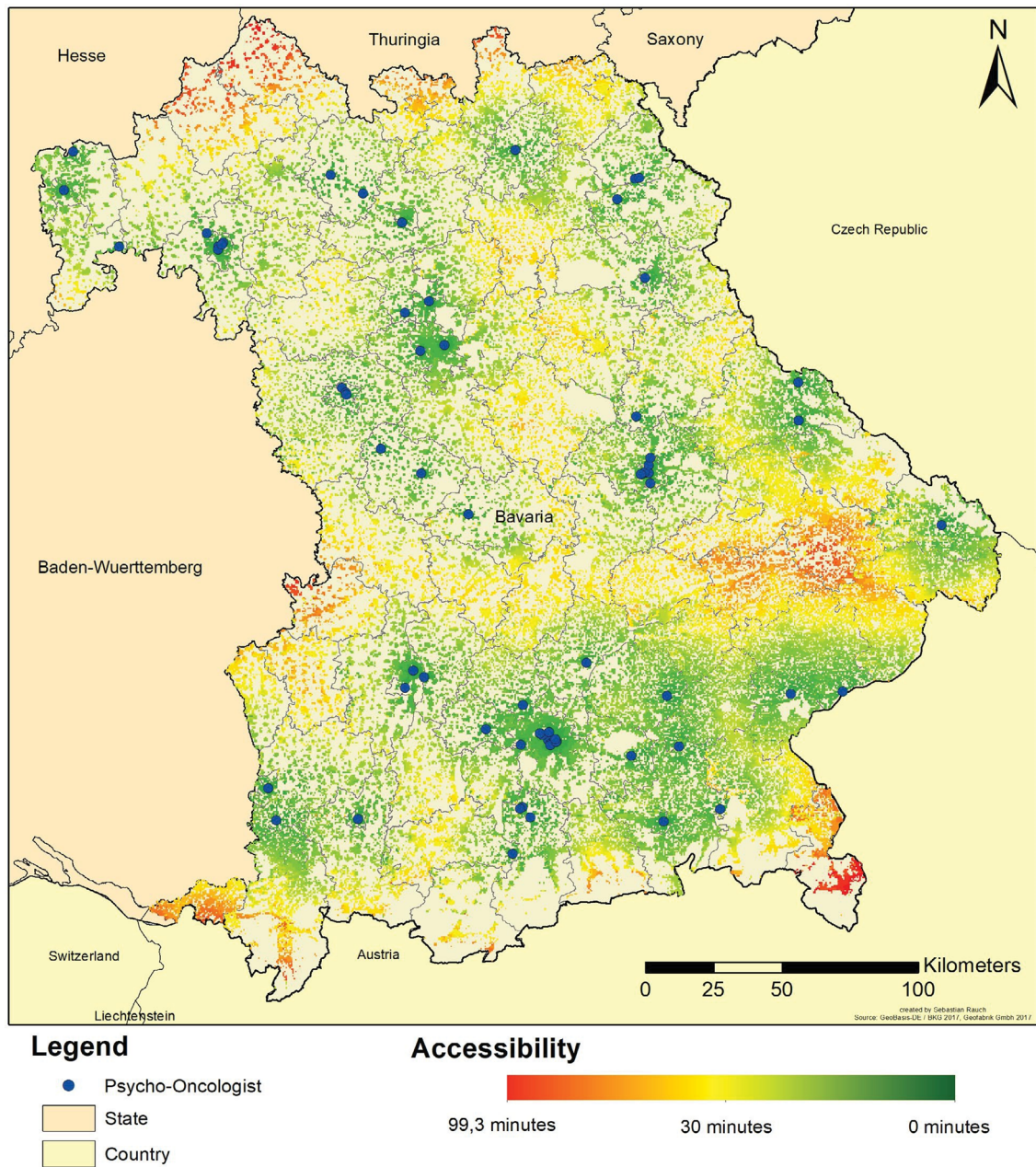


Figure 4. Accessibility of psycho-oncologists in Bavaria, Germany.

However, web-based information needs to be provided in an evidence-based and validated way.

We identified underserved areas mainly in rural regions close to the border. Initiatives to guarantee free movement in terms of health care between countries of

the European Union have already been addressed: With directive 2011/24/EU of the European Parliament, a legal basis for patients seeking cross-border health care, including refunding of costs, was established.³¹ Since then, several cooperatives in terms of shared health

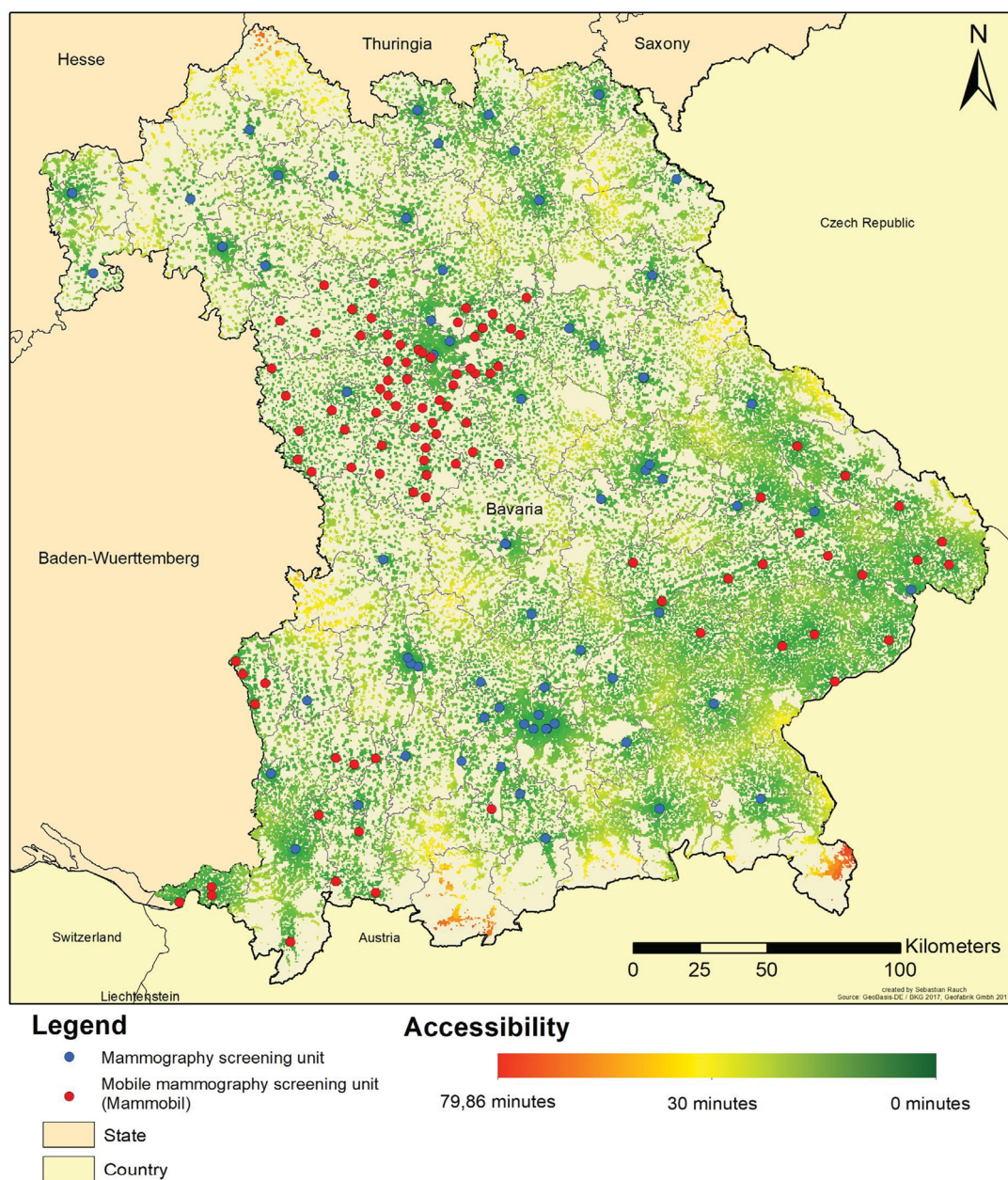


Figure 5. Accessibility of mammography screening units in Bavaria, Germany.

care facilities have been established. Studies on these to 2016.³³ With a trend to few but high-volume treatment centers in Denmark, distances to the next cancer care hospital increased for Danish patients. Through A successful example of cross-border BC care was the the initiative of a Danish patient with cancer living and German-Danish radiotherapy collaboration from 1998 working close to the German border, the first step for

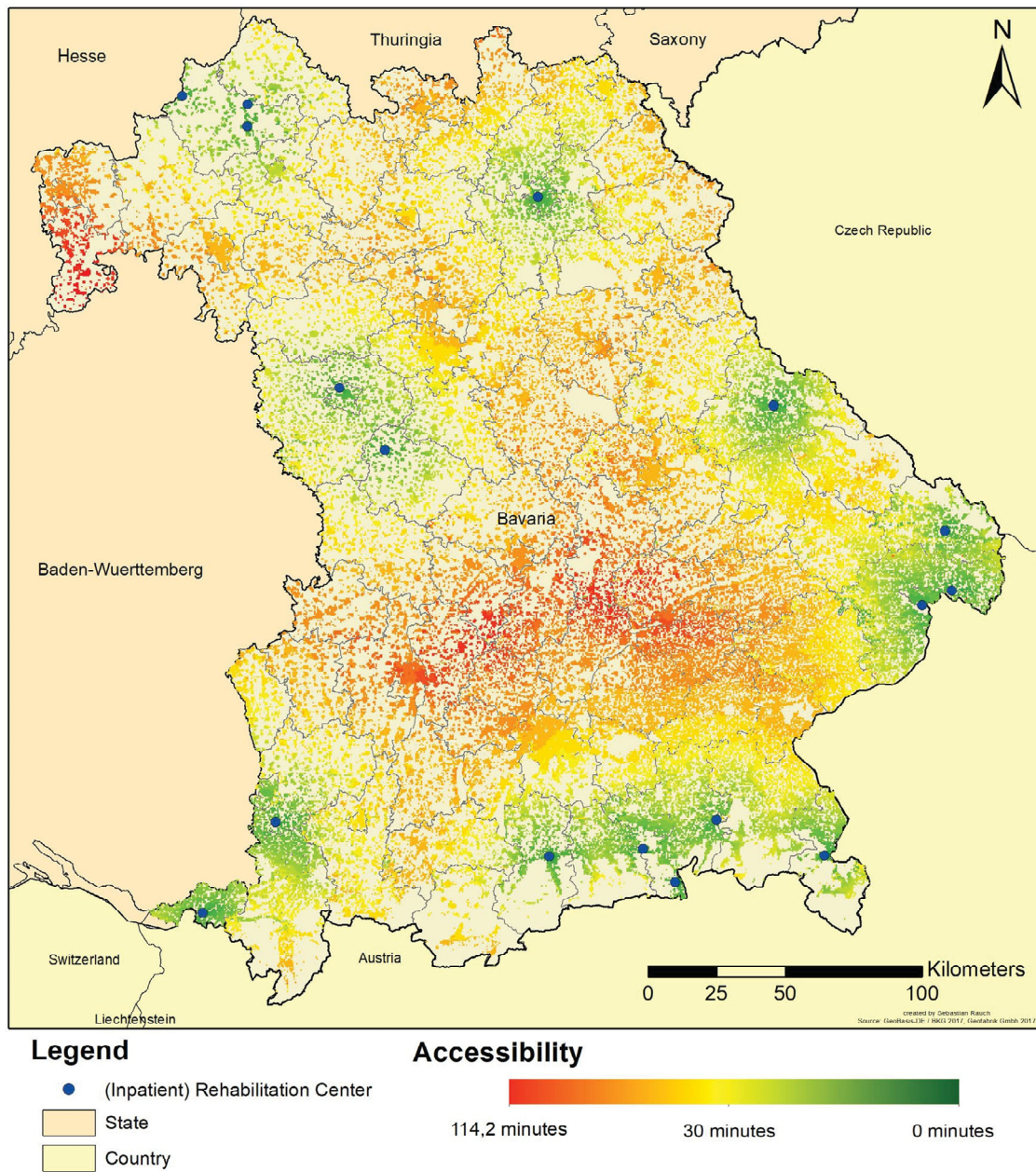


Figure 6. Accessibility of inpatient rehabilitation centers in Bavaria, Germany.

cross-border health care was taken. Since then, many Danish patients have chosen Flensburg for radiation. This example proves that sustainable collaborations depend on incentives and a legal framework provided by policymakers to overcome initial economic hurdles.

Another project on international and cross-border cancer treatment and research is Innovative High Technology Cancer Treatment Denmark-Germany (InnoCan) within the Interreg Deutschland-Denmark funded by the European Union.³⁴ This project shows

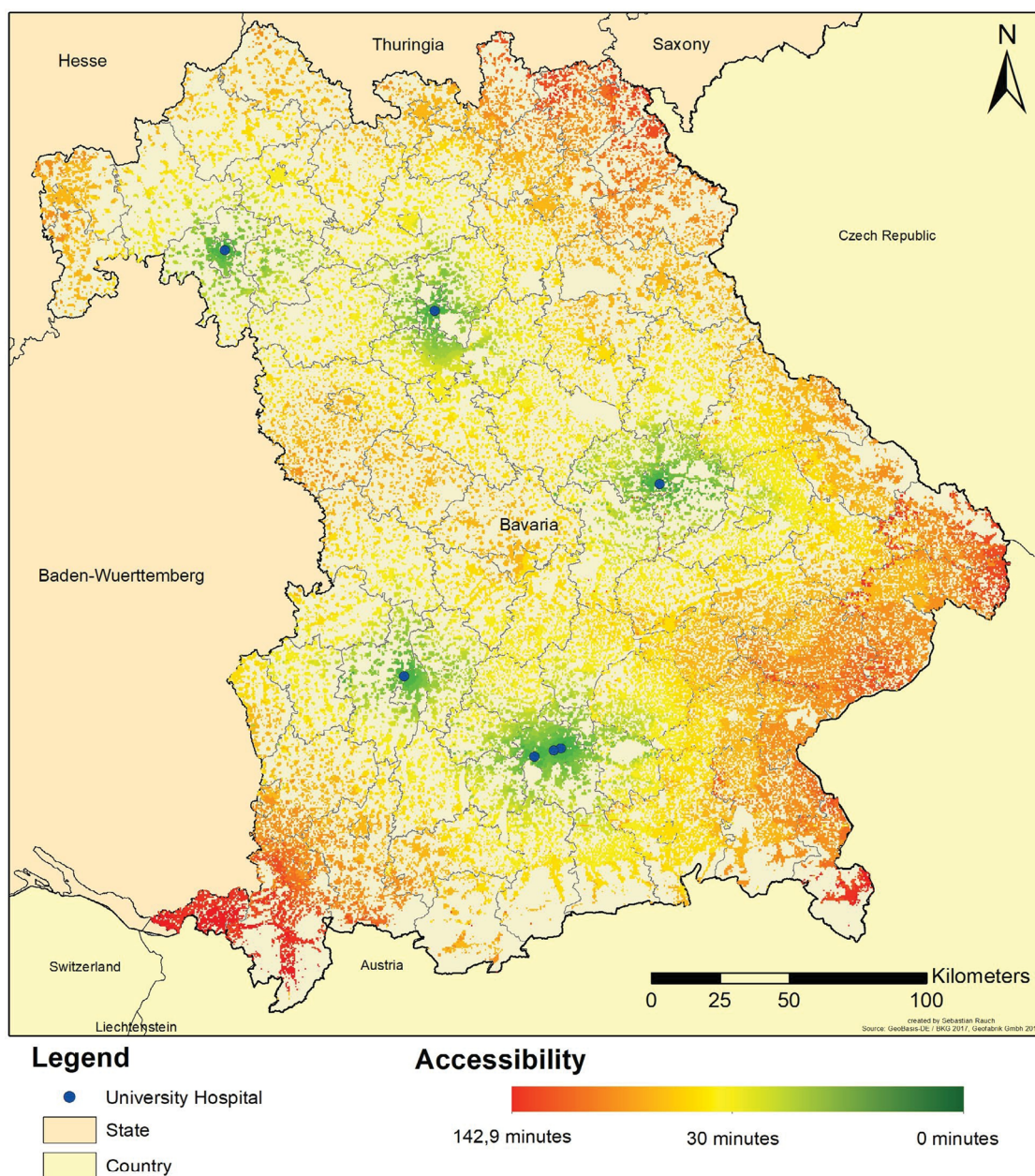


Figure 7. Accessibility of university hospitals in Bavaria, Germany.

how several facilities (eg, research, hospital, and cancer registry data) can be implemented and shared in a synergistic manner across international borders. In terms of Bavaria's border within Germany, we found regions in the northwest with hampered access. Because patients

in all of Germany have a free choice of physician or therapist, this might not appear to be major problem if these facilities are provided in the neighboring state within a given travel time. This was not the aim of our study. Nevertheless, with an increase in patients with

BC and survivors, care should be delivered in an integrated and community-based manner to guarantee accessibility and coordinated long-term care, especially for complex BC cases.^{35,36} Still, cross-border care could be provided in a collaborative and synergetic way between states with underserved regions close to the border.

Structural intervention is an effective tool for promoting a healthy environment by targeting the “context with which health is produced and reproduced.”³⁷ We believe that if we address the accessibility of evidence-based and patient-reported facilities, underserved regions and populations can be identified, and the planning of interventions to overcome hurdles in accessibility for all citizens is possible. This takes into account the fact that, in terms of building healthy environments to bring adequate health care to the people (eg, via telemedicine or closer health facilities), place of living is a modifiable factor (by policymakers) in comparison with age, sex, and ancestry as addressed in the Nationaler Krebsplan (ie National Cancer Act).

An opportunity to overcome these regional discrepancies might be led by digitalization because connected hospitals can share expertise. Telemedical consultation might be especially beneficial for discussing complex BC cases or treatment options in case all evidence-based therapy lines are spent. Thus, knowledge from university hospitals is available quickly in all areas.

Strengths and Limitations

The main strengths of our study are that RCD were obtained from the German Census 2011 and the Bavarian Cancer Registry and that state-of-the-art GIS modeling was used. Thus, a valid quantification of people living in underserved areas, based on an estimated travel speed, was possible. Furthermore, the analysis was performed at a very detailed but also comprehensive spatial level, which allowed for customized travel times for each 100 m × 100 m square. This allowed drawing conclusions based on the whole area and population instead of a random sample.

However, there are also limitations. First, our study is limited by the fact that only aggregated data were available, and they also represented different years: 2011 and 2015. Thus, information on the number of females aged 65 years or older living in each square could not be directly extracted. Because of data protection, the number of people living in each square might also be overestimated slightly by rounding. Still, assuming that the sexes are distributed 50:50 in a population could help with the assessment of the female proportion of this age class. Because our analysis had less power for analyzing accessibility for several (BC-related) subgroups adequately, we

put the focus on analyzing accessibility by place of living. This also takes into account that people moving might influence the current status quo. Furthermore, data from the cancer registries (or any other registry) might provide more information but at the cost of no fine spatial information (compared with census data available for each 100 m × 100 m unit). A restriction to adults (aged 18 years or older) is in general possible but only at the price of not being able to analyze females only. Because BC is especially frequent in women, we chose sex over age for calculating ORs. Second, address information was not always available (eg, mobile screening stations). Therefore, some travel times might not be representative for certain districts. Third, our study focused only on individual transportation. Further analyses concentrating on public transportation and surveying patients' mobility preferences are needed to draw a complete picture of accessibility to health care services. However, individual transportation might represent a best-case scenario because of lower travel times to the nearest health care facilities. Fourth, our analysis was based on information that was freely available via homepages or (online) documents. Some of those documents were very large (eg, a physician registry) and, therefore, automatically extracted. Other addresses were extractable only by a database query for single postal codes (eg, psycho-oncologists). Therefore, some facilities might have been missed. Moreover, some providers might not be registered within the searched databases. Nevertheless, patients depend on freely available information on the nearest health care facility, and our search might be representative of available knowledge. Fifth, some areas with hampered access might already have started initiatives to overcome these hurdles (eg, telemedical networks). Therefore, our analysis might underestimate accessibility for these regions.

In conclusion, our analysis has revealed that there is no statewide coverage in accessibility to several facilities and that disparities between rural and urban areas exist in a mainly rural federal state of southern Germany. Our findings can guide research focusing on underserved areas and inform policymakers about disparities at the district or state level regarding health care accessibility. Results can be used for developing and evaluating strategies to deliver high-quality health care to all inhabitants, regardless of residence (eg, by telemedicine or cross-border collaborations).

FUNDING SUPPORT

The German Federal Ministry of Education and Research financially supported the development of the Breast Cancer Care for Patients With

Original Article

Metastatic Disease (BRE-4-MED) registry concept during the conception phase from September 2017 to May 2018 (grant 01GY1734).

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

Achim Wöckel reports membership in the certification commission for German breast cancer centers and is coordinator of the national guideline “Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-Up Care of Breast Cancer” of the German Guideline Program in Oncology. The other authors made no disclosures.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Stephanie Stangl: Conception, analysis, interpretation of data, analysis of data, and drafting of the manuscript. **Sebastian Rauch:** Analysis, interpretation of data, and revision of the manuscript. **Jürgen Rauh:** Conception, interpretation of data, and revision of the manuscript. **Martin Meyer:** Interpretation of data and revision of the manuscript. **Jacqueline Müller-Nordhorn:** Interpretation of data and revision of the manuscript. **Manfred Wildner:** Interpretation of data and revision of the manuscript. **Achim Wöckel:** Conception, interpretation of data, and revision of the manuscript. **Peter U. Heuschmann:** Conception, interpretation of data, and revision of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Robert Koch Institute. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV; 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch Institute; 2016.
4. Wöckel A, Festl J, Stüber T, et al. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-level, AWMF registry number 032/045OL, December 2017) – part 1 with recommendations for the screening, diagnosis and therapy of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78:927-948.
5. Wöckel A, Festl J, Stüber T, et al. Interdisciplinary screening, diagnosis, therapy and follow-up of breast cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-level, AWMF registry number 032/045OL, December 2017) – part 2 with recommendations for the therapy of primary, recurrent and advanced breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78:1056-1088.
6. Busse R, Blümel M, Knieps F, Bärnighausen T. Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet*. 2017;390:882-897.
7. Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse. Bundesministerium für Gesundheit; 2008.
8. Jacob L, Hadji P, Albert US, Kalder M, Kostev K. Impact of disease management programs on women with breast cancer in Germany. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153:391-395.
9. Nennecke A, Geiss K, Hentschel S, et al. Survival of cancer patients in urban and rural areas of Germany – a comparison. *Cancer Epidemiol*. 2014;38:259-265.
10. Sahar L, Foster SL, Sherman RL, et al. GIScience and cancer: state of the art and trends for cancer surveillance and epidemiology. *Cancer*. 2019;125:2544-2560.
11. Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demographic change and cancer. Article in German. *Onkologie*. 2010;33(suppl 7):19-24.
12. Busse R, Blümel M. Germany: health system review. *Health Syst Transit*. 2014;16:1-296, xxi.
13. Schmidt S, Gresser U. Development and consequences of physician shortages in Bavaria. Article in German. *Versicherungsmedizin*. 2014;66:25-29.
14. Stangl S, Haas K, Eichner FA, et al. Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease – the “Breast Cancer Care for Patients With Metastatic Disease” (BRE-4-MED) registry. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6:11.
15. Schwarze B, Spiekermann K, Leerkamp B, Holthaus T, Scheiner J. Methodische Weiterentwicklungen der Erreichbarkeitsanalysen des BBSR. Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung; 2019.
16. Dietrichs B. Regionalplanung – ein systematischer Überblick. Technical University of Munich: Studien zur Raumplanung Nr. 4. 2000.
17. Rauch S, Rauh J. Method of GIS-based-modelling analyzing accessibility for stroke units. Article in German. *Raumforschung Raumordnung*. 2016;74:437-450.
18. Neumeier S. Accessibility to services in rural areas. *DISP*. 2016;52:32-49.
19. Tao Z, Cheng Y, Zheng Q, Li G. Measuring spatial accessibility to healthcare services with constraint of administrative boundary: a case study of Yanqing District, Beijing, China. *Int J Equity Health*. 2018;17:7.
20. Tao Z, Yao Z, Kong H, Duan F, Li G. Spatial accessibility to healthcare services in Shenzhen, China: improving the multi-modal two-step floating catchment area method by estimating travel time via online map APIs. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:345.
21. Benichou EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12:e1001885.
22. Gauckler B, Körner T. Measuring the employment status in the Labour Force Survey and the German Census 2011: insights from recent research at Destatis. *Methoden Daten Anal*. 2011;5:181-205.
23. Robert Koch Institute. Health in Germany – The Most Important Developments. Robert Koch Institute; 2017.
24. Nattlinger AB, Kneusel RI, Hoffmann RG, Gilligan MA. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1344-1346.
25. Monroe AC, Ricketts TC, Savitz LA. Cancer in rural versus urban populations: a review. *J Rural Health*. 1992;8:212-220.
26. Maddison AR, Asada Y, Urquhart R. Inequity in access to cancer care: a review of the Canadian literature. *Cancer Causes Control*. 2011;22:359-366.
27. Celaya MO, Rees JR, Gibson JJ, Riddle BL, Greenberg ER. Travel distance and season of diagnosis affect treatment choices for women with early-stage breast cancer in a predominantly rural population (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:851-856.
28. Stentzel U, Bahr J, Fredrich D, Piegsa J, Hoffmann W, van den Berg N. Is there an association between spatial accessibility of outpatient care and utilization? Analysis of gynecological and general care. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:322.
29. Campbell-Enns H, Woodgate R. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review protocol. *JB1 Database System Rev Implement Rep*. 2015;13:112-121.
30. Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32:3540-3546.
31. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients’ rights in cross-border healthcare. *Off J Eur Union*. 2011:L88/45-L88/65.
32. Glinos IA, Wismar M, eds. Hospitals and Borders: Seven Case Studies on Cross-Border Collaboration and Health System Interactions. European Observatory on Health Systems and Policies; 2013.
33. Brodersen HJ. Strahlentherapie in Flensburg. Accessed June 29, 2020. <http://hjb-fl.homepage.t-online.de/klinikfl.htm#Vorzeigeprojekt>
34. InnoCan. Innovative High Technology Cancer Treatment Denmark-Germany. Accessed July 6, 2020. <http://www.innocan.org/en>
35. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:337-350.
36. Lee SJC, Jetelina KK, Marks E, et al. Care coordination for complex cancer survivors in an integrated safety-net system: a study protocol. *BMC Cancer*. 2018;18:1204.
37. Blankenship KM, Friedman SR, Dworkin S, Mantell JE. Structural interventions: concepts, challenges and opportunities for research. *J Urban Health*. 2006;83:59-72.

6.2.3 Supplemental zu Manuskript B – as published

Supporting information

Supporting Data 1. Definition of rural and urban areas based on the Federal Office for Building and Regional Planning

Supporting Data 2. Additional information on data extraction

Supporting Data 3. Short description of German Census 2011

Supporting Table 1. Main characteristics of population with accessibility of nearest health care structure within 30 or 60 minutes stratified in urban and rural regions.

Supporting Table 2. Short summary of key differences between Figures (2-7) on accessibility

Supporting Table 3. Median travel time to nearest certified breast cancer center by individual and public transportation

Supporting Data 4. Information on calculation of accessibility by public transportation

Supporting Figure 1. Travel time (in minutes) by public transportation between rural and urban regions

Supporting Figure 2. Travel time (in minutes) by individual transportation between rural and urban regions

Supporting Data 1.**Settlement structure of the counties**

The following definition relates to all 401 counties, or 361 county-regions respectively, of Germany; Bavaria comprises 96 county-regions of those.

Criteria:

Regional level are not the 401 counties but a derivative of 361 county-regions by merging central cities, which are also a county, of less than 100.000 inhabitants with their surrounding or neighbouring and closest related county.

Following settlement indicators are used for the typology:

- share of population of the county-region living in large and medium sized cities,
- population density of the county-region,
- population density of the county-region exclusive the large and medium sized cities

Types:

1 large cities: cities with 100.000 inhabitants and more being also a county

2 urban counties: county-regions with a share of population in large and medium sized cities of 50% at minimum and a population density of 150 inhab./sqkm at minimum; county-regions with a population density exclusive the large and medium sized cities of 150 inhab./sqkm at minimum

3 rural counties showing densification: county-regions with a share of population in large and medium sized cities of 50% at minimum but a population density of less than 150 inhab./sqkm at minimum; county-regions with a share of

population in large and medium sized cities of less than 50% but a population density exclusive the large and medium sized cities of less than 100 inhab./sqkm at minimum

4 sparsely populated rural counties: county-regions with a share of population in large and medium sized cities of less than 50% and a population density exclusive the large and medium sized cities of less than 100 inhab./sqkm at minimum.

Large cities and urban counties together are defining the “**urban area**” and the two types of rural counties together the “**rural area**”.

Source: Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR) (i.e., Federal Office for Building and Regional Planning), Bonn, 2020

A map with all counties defined based on these criteria is available on the homepage of the BBSR (currently on German version available):

<https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/forschung/raumbeobachtung/Raumabgrenzungen/deutschland/kreise/siedlungsstrukturelle-kreistypen/kreistypen.html?nn=2544954> (access: 18th November 2020)

Supporting Data 2.

The majority of structures could easily be extracted via homepages (i.e., copy & paste by hands) due to a manageable size and a data format enabling “copy & paste”. Addresses of physiotherapists were derived from the German Association of Physiotherapists (i.e., “Deutscher Verband für Physiotherapie” (ZVK)), that represents the largest national association for this profession. Document was only available as Portable Document Format (PDF) with all addresses embodied as a picture file (JPG). For extraction, an optical character recognition software (i.e., PDF-Xchange Viewer, version 2.5, Tracker Software Products) was utilized. Especially for self-aid groups of the German Cancer Society (i.e., Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)) the majority of address information was only available on postal code level via homepage. Thus, self-aid group leaders (of the DKG) were contacted via newsletter, informed about the project, and asked to provide information that is more detailed.

For mammography screening a Central Unit (i.e., “Zentrale Stelle”) for coordination and organization as well as decentralized (regional) management exists.

Mammography screening is delivered either in a medical office or in a mobile x-ray unit (i.e., Mammobil). The majority of managers provided detailed address information of locations. Two regional units were contacted via email up to three times and asked to give missing information about screening sites. One did not reply and the second provided information on postal code level only.

The very large document (also PDF) of the Statutory Health Physicians of Bavaria (i.e., Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB)) was extracted in an electronically way. All specialties are listed within a chapter: Initially, a macro in Microsoft® Office Excel programmed to identify words typically for street names (e.g., Straße

(street), Weg (alley), Platz (Plaza), etc.) was utilized. All hits were automatically extracted into a csv-doc. Later, a Python®-based script, which recognized five consecutive numbers in combination with text (i.e., postal code, and name of the city: “97080 Würzburg”) as address information was utilized for extraction.

Supporting Data 3. Short description of German Census 2011

For the Census data were derived from several sources. One source are population registries (like residents’ registration office or Federal Employment Agency), where information on e.g., sex, birth month and year, marital status, employment, was available for all inhabitants by May 9th 2011. A survey of 10 % of the population was carried out to assess factors as education, religion and employment. Furthermore, data on buildings and houses were obtained from about 17.5M owners or managers by postal survey. An in-depth-description of methods utilized for the Census 2011 is reported elsewhere.

Supporting Table 1. Main characteristics of population with accessibility of nearest health care structure within 30 or 60 minutes stratified in urban and rural regions.

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
Certified Breast Care Centers	Inhabitants* , n (% ⁺)	5,446,862 (50)	5,359,403 (50)	1,241,076 (77)	368,393 (23)
	Females* , n (% ⁺)	2,757,852 (50)	2,752,940 (50)	627,961 (77)	186,051 (23)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	5,920 (68)	2,805 (32)	1,235 (80)	301 (20)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	18,407 (48)	19,675 (52)	4,057 (77)	1,194 (23)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	1,053,218 (51)	1,025,130 (49)	253,912 (78)	71,618 (22)
Cancer information counselling	Inhabitants* , n (% ⁺)	3,765,395 (42)	5,267,966 (58)	2,922,543 (86)	459,830 (14)
	Females* , n (% ⁺)	1,906,698 (41)	2,705,842 (59)	1,479,115 (86)	233,149 (14)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	4,216 (61)	2,728 (39)	2,939 (89)	378 (11)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	12,890 (40)	19,237 (60)	9,574 (85)	1,632 (15)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	730,423 (42)	1,008,138 (58)	576,707 (87)	88,610 (13)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); ⁺ percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; [§]The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 1 continued

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
University Hospitals	Inhabitants*, n (% ⁺)	879,387 (18)	4,113,742 (82)	5,808,551 (78)	1,614,054 (22)
	Females*, n (% ⁺)	443,468 (17)	2,120,419 (83)	2,942,345 (78)	818,572 (22)
	Age-standardized (EU) Incidence ^{#§} (females only), n (% ⁺)	831 (31)	1,826 (69)	6,324 (83)	1,280 (17)
	5-yrs Prevalence ^{#§} (females only), n (% ⁺)	3,031 (17)	15,325 (83)	19,433 (78)	5,544 (22)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (% ⁺)	156,716 (17)	787,120 (83)	1,150,414 (79)	309,628 (21)
	Radiotherapist	Inhabitants*, n (% ⁺)	5,340,729 (50)	5,366,274 (50)	1,347,209 (79)
Females*, n (% ⁺)		2,706,316 (50)	2,753,541 (50)	679,497 (79)	185,450 (21)
Age-standardized (EU) Incidence ^{#§} (females only), n (% ⁺)		5,790 (67)	2,821 (33)	1,366 (83)	285 (17)
5-yrs Prevalence ^{#§} (females only), n (% ⁺)		18,127 (48)	19,547 (52)	4,337 (77)	1,322 (23)
Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (% ⁺)		1,038,760 (50)	1,026,832 (50)	268,370 (79)	69,916 (21)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); + percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; §The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 1 continued

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
Self-aid groups	Inhabitants*, n (%⁺)	6,255,952 (53)	5,627,257 (47)	431,986 (81)	100,539 (19)
	Females*, n (%⁺)	3,166,024 (52)	2,887,714 (48)	219,789 (81)	51,277 (19)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	6,819 (70)	2,991 (30)	337 (75)	115 (25)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	21,107 (51)	20,542 (49)	1,357 (81)	327 (19)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	1,214,009 (53)	1,075,200 (47)	93,121 (81)	21,548 (19)
	(Inpatient) rehabilitation centers	Inhabitants*, n (%⁺)	2,150,094 (83)	428,634 (17)	4,537,844 (46)
Females*, n (%⁺)		1,093,691 (83)	218,219 (17)	2,292,122 (46)	2,720,772 (54)
Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)		2,315 (87)	343 (13)	4,841 (64)	2,763 (36)
5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)		7,207 (83)	1,451 (17)	15,257 (44)	19,418 (56)
Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)		435,569 (84)	84,644 (16)	871,561 (46)	1,012,104 (54)
Urologist or andrologist		Inhabitants*, n (%⁺)	6,666,036 (54)	5,727,796 (46)	21,902 (100)
	Males*, n (%⁺)	3,266,018 (54)	2,782,420 (46)	10,888 (100)	0 (0)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	1,302,471 (54)	1,096,748 (46)	4,659 (100)	0 (0)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); ⁺ percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; [§]The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 1 continued

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
Psycho-oncologist	Inhabitants*, n (%⁺)	4,494,448 (46)	5,357,184 (54)	2,193,490 (86)	370,612 (14)
	Females*, n (%⁺)	2,276,230 (45)	2,751,319 (55)	1,109,583 (86)	187,672 (14)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	4,697 (63)	2,800 (37)	2,459 (89)	306 (11)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	15,082 (43)	19,654 (57)	7,382 (86)	1,215 (14)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	866,452 (46)	1,024,301 (54)	440,678 (86)	72,447 (14)
	Palliative care	Inhabitants*, n (%⁺)	6,528,142 (53)	5,719,115 (47)	159,796 (95)
Females*, n (%⁺)		3,305,660 (53)	2,934,736 (47)	80,153 (95)	4,255 (5)
Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)		7,029 (69)	3,100 (31)	126 (96)	6 (4)
5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)		21,952 (51)	20,839 (49)	512 (94)	30 (6)
Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)		1,273,395 (54)	1,094,902 (46)	33,735 (95)	1,846 (5)
Physiotherapy		Inhabitants*, n (%⁺)	6,687,921 (54)	5,727,796 (46)	17 (100)
	Females*, n (%⁺)	3,385,805 (54)	2,938,991 (46)	8 (100)	0 (0)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	7,155 (70)	3,106 (30)	0 (100)	0 (0)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	22,464 (52)	20,869 (48)	0 (100)	0 (0)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	1,307,127 (54)	1,096,748 (46)	3 (100)	0 (0)

*based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); + percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; §The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)

Supporting Table 1 continued

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
Mammography screening	Inhabitants*, n (%⁺)	6,443,207 (53)	5,718,995 (47)	244,731 (97)	8,801 (3)
	Females*, n (%⁺)	3,261,426 (53)	2,934,784 (47)	124,387 (97)	4,207 (3)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	6,910 (69)	3,099 (31)	246 (97)	7 (3)
	Inhabitants* aged 50 to 59 years (male and female), n (%⁺)	930,052 (55)	754,868 (45)	33,857 (96)	1,349 (4)
	Inhabitants* aged 60 -69 years (male and female), n (%⁺)	656,566 (52)	617,544 (48)	27,249 (97)	795 (3)
(Aftercare) mammography	Inhabitants*, n (%⁺)	6,605,217 (54)	5,727,266 (46)	82,721 (99)	530 (1)
	Females*, n (%⁺)	3,344,327 (53)	2,938,740 (47)	41,486 (99)	251 (1)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	7,093 (70)	3,106 (30)	63 (100)	0 (0)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	22,195 (52)	20,867 (48)	269 (99)	2 (1)
	Inhabitants* aged 50 to 59 years (male and female), n (%)	951,812 (52)	756,161 (44)	12,097 (100)	56 (0) (0)
	Inhabitants* aged 60 to 69 years (male and female), n (%)	675,283 (52)	618,299 (47)	8,532 (100)	40 (0)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011; #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); + percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; §The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 1 continued

	Accessibility within 30 minutes		No accessibility within 30 minutes	
	Rural	Urban	Rural	Urban
Inhabitants*, n (%⁺)	5,660,967 (51)	5,359,403 (49)	1,026,971 (74)	368,393 (26)
Females*, n (%⁺)	2,867,500 (51)	2,752,940 (49)	518,313 (74)	186,051 (26)
Age-standardized (EU) Incidence#[§] (females only), n (%⁺)	6,182 (69)	2,805 (31)	974 (76)	301 (24)
5-yrs Prevalence#[§] (females only), n (%⁺)	19,026 (49)	19,675 (51)	3,438 (74)	1,194 (26)
Inhabitants* aged 50 to 59 years (male and female), n (%⁺)	816,884 (54)	704,088 (46)	147,025 (74)	52,129 (26)
Inhabitants* aged 60 to 69 years (male and female), n (%⁺)	576,922 (50)	579,805 (50)	106,893 (74)	38,534 (26)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); ⁺ percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; [§]The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 1 continued

	<i>Accessibility within 60 minutes</i>		<i>No accessibility within 60 minutes</i>		
	Rural	Urban	Rural	Urban	
Genetic counselling center	Inhabitants*, n (%⁺)	6,568,911 (55)	5,411,561 (45)	119,027 (27)	316,235 (73)
	Females*, n (%⁺)	3,325,796 (54)	2,778,311 (46)	60,017 (27)	160,680 (73)
	Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)	7,031 (71)	2,812 (29)	125 (30)	294 (70)
	5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)	22,151 (53)	19,759 (47)	313 (22)	1,110 (78)
	Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)	1,283,034 (55)	1,035,544 (45)	24,096 (28)	61,204 (72)
	Fertility and reproduction center	Inhabitants*, n (%⁺)	6,357,531(54)	5,451,396 (46)	330,407 (54)
Females*, n (%⁺)		3,218,531 (53)	2,798,559 (47)	167,282 (54)	140,432 (46)
Age-standardized (EU) Incidence^{#§} (females only), n (%⁺)		6,818 (71)	2,847 (29)	337 (57)	259 (43)
5-yrs Prevalence^{#§} (females only), n (%⁺)		21,436 (52)	19,897 (48)	1,028 (51)	972 (49)
Inhabitants* aged 65 years or older (male and female), n (%⁺)		1,237,560 (54)	1,043,596 (46)	69,570 (57)	53,152 (43)

**based on data from German Census 2011 (reference date: May 9, 2011); #based on data from Epidemiological Cancer Registry Bavaria (year 2015) (reference date: December 31, 2015); ⁺ percentage referring to accessibility within 30 or 60min, respectively; [§]The Bavarian Cancer Registry gave breast cancer cases (prevalent and incident) on district-level. In case, districts had both (accessible and non-accessible parts) we calculated the percentage of females for each part and multiplied it by the number of BC cases. Formula: number of females living in accessible parts of the district / all females living in the district; adapted and applied for non-accessible parts multiplied by BC cases; adapted for non-accessible parts and calculated for prevalent and incident cases)*

Supporting Table 2. Short summary of key differences between Figures (2-7) on accessibility

Facility (Figure #)	Essence of each figure	Potential consequences / strategies
Certified breast cancer centers (#2)	<ul style="list-style-type: none"> - Especially regions close to borders cannot reach a certified breast cancer center within 30 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> - Smaller hospitals especially in rural areas might not opt for certification due to low volumes of breast surgeries (etc.) - Certified care – based on national guideline – seems to be not available throughout Bavaria
Cancer information counselling (#3)	<ul style="list-style-type: none"> - Regions in the southeast of Bavaria as well as border-close regions show hampered access with 30 min to nearest cancer counselling center 	<ul style="list-style-type: none"> - Identified regions with hampered access
Psycho-oncologist (#4)	<ul style="list-style-type: none"> - Some border-close regions in the North and South of Bavaria have no access within 30 minutes to a nearest psycho-oncologist 	<ul style="list-style-type: none"> - Some psycho-oncologists might not have been identified due to missing database registration
Mammography screening (#5)	<ul style="list-style-type: none"> - Good accessibility within 30 minutes in almost all parts of Bavaria - Only few, mainly border-close regions, have travel times > 30 minutes to nearest screening unit 	<ul style="list-style-type: none"> - Optimal location of mobile screening units in regions with no accessibility (within 30 min) could be addresses based on this map - Non accessibility especially in the Southeast of Bavaria might be due to missing information on location of mobile screening units (non-responder)

Supporting Table 2 continued

Inpatient rehabilitation centers (#6)	<ul style="list-style-type: none"> - Inpatient rehabilitation centers are located in rural parts of Bavaria - Especially urban regions show travel times > 30 minutes to nearest center 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients living in areas with hampered access might not want to go to an inpatient rehabilitation center leaving their families - Family member might have problems visiting the patient (on a regular basis) due to long travel times - Some urban areas (e.g., Munich) cannot provide breast cancer care throughout all sectors based on recommendations
University hospitals (#7)	<ul style="list-style-type: none"> - University hospitals are settled in urban regions - Especially border-close regions have no access within 30 min to University hospitals 	<ul style="list-style-type: none"> - Strategies to overcome these hurdles (especially for rural areas, where the majority of elderly lives) are needed

Supporting Table 3. Median travel time to nearest certified breast cancer center by individual and public transportation

	Travel time (minutes), median (min-max)	
	rural	urban
individual transportation (e. g., by car)	21 (0 – 81)	14 (0 – 54)
public transportation	91 (0 – 376)	52 (0 – 216)

Supporting Data 4. Information on calculation of accessibility by public transportation

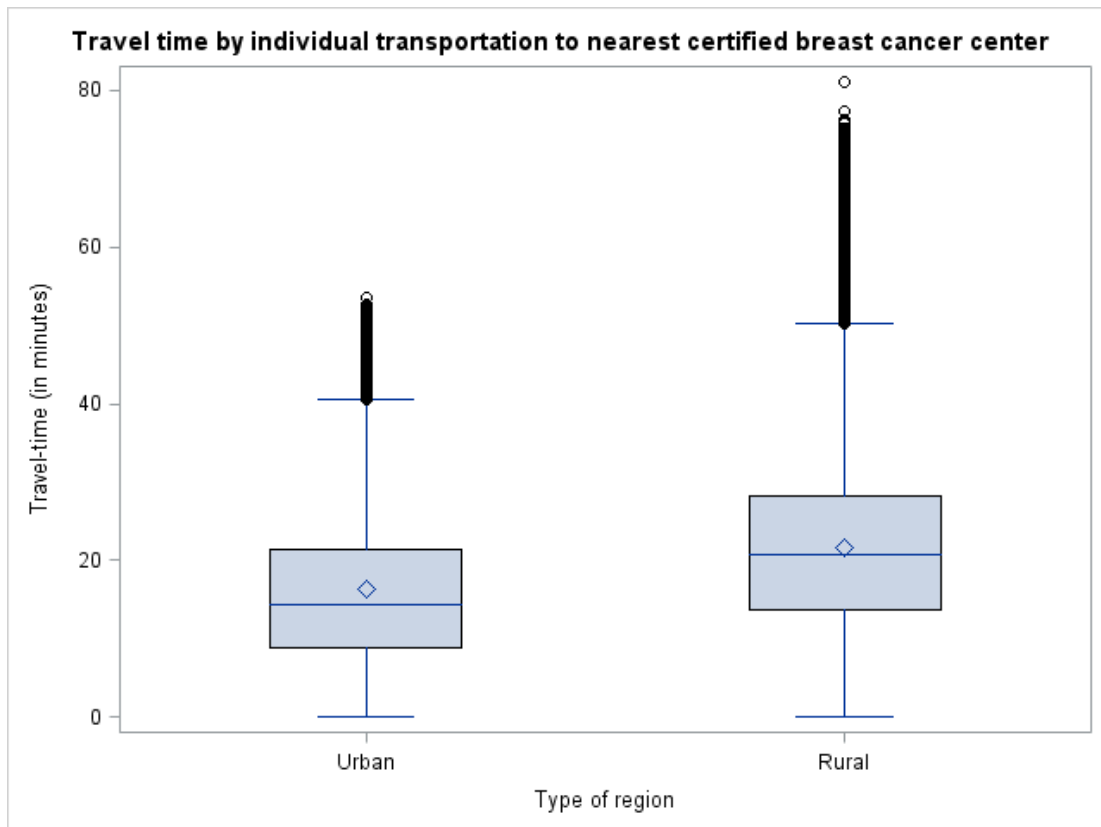
To calculate public transport accessibility, we used GTFS OpenSource data from DELFI (DELFI 2020) and ArcGIS Pro. Reference time was Monday, November 30 at 8am. Multimodal path chains of foot and public transport were calculated. Multimodal path chains of foot (Speed: 5 km/h) and public transport were calculated even if there is no station at the starting point or destination. This results in partially very high times due to long walking distances.

Source: DELFI (2020): Deutschlandweite Sollfahrplandaten (GTFS), https://www.opendata-oepnv.de/ht/de/organisation/delfi/startseite?tx_vrrkit_view%5Bdataset_name%5D=deutschlandweite-sollfahrplandaten-gtfs&tx_vrrkit_view%5Baction%5D=details&tx_vrrkit_view%5Bcontroller%5D=View (last accessed: December 1st 2020)

Supporting Figure 1. Travel time (in minutes) by public transportation between rural and urban regions



Supporting Figure 2. Travel time (in minutes) by individual transportation between rural and urban regions



7 Diskussion

7.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen des ersten Teilprojektes wurde ein Konzept entwickelt, um die patientenorientierte, qualitätsgesicherte onkologische Versorgung im überwiegend ländlich geprägten Mainfranken am Beispiel des metastasierten Brustkrebses zu erfassen. Papierbasierte und elektronische Fragebögen wurden entwickelt, um klinische Parameter wie Diagnose, Therapie, Gründe gegen Leitlinienkonformität oder Progression sowie *met* und *unmet needs* der Patientinnen und ihrer Angehörigen zu erfassen. An der BRE-4-MED-Pilotstudie nahmen 31 Patientinnen teil. Zu den Primärdaten des Arztes und der Patientin konnten erfolgreich die Sekundärdaten des entsprechenden Krebsregisters (Bayern oder Baden-Württemberg) gemergt werden. Die Ergebnisse der BRE-4-MED-Pilotstudie zeigen, dass eine Integration von Primär- und Sekundärdaten unter Verwendung von *mHealth*-Applikationen in ein zentrales Studienregister möglich ist. Die Verständlichkeit der Fragebögen, die Akzeptanz der Patientinnen für die App / den webbasierten Fragebogen und der Datenübertragung an das Methodenzentrum einschließlich des *data linkages* wurden in der Pilotstudie positiv evaluiert¹⁴. Im zweiten Teilprojekt wurde erstmals die bayernweite Erreichbarkeit von brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen, welche sowohl auf Empfehlungen der S3-Leitlinie als auch auf PROMs der BRE-4-MED-Pilotstudie beruhen, untersucht. Ziel war es, Regionen in Bayern zu identifizieren, welche keinen Zugang (im Sinne von Erreichbarkeit in einer vorgegebenen Fahrzeit per Individualverkehr) zu brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen hatten. Realitätsnahe Fahrzeiten wurden anhand der GIS-Analyse ermittelt und

die Anzahl der betroffenen Einwohner anhand von Daten des Zensus 2011 und des Bayerischen Krebsregisters berechnet. Die Ergebnisse der Erreichbarkeitsanalyse zeigen, dass es keine bayernweite Erreichbarkeit zu ausgewählten brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen gibt und vor allem Frauen aus ländlichen Regionen eine geringere Chance haben, die Versorgungsstrukturen innerhalb einer vordefinierten Fahrzeit zu erreichen. Dieser Stadt-Land-Unterschied war besonders für grenznahe Regionen ausgeprägt¹¹⁵. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für jedes Teilprojekt getrennt mit der vorhandenen Literatur diskutiert.

7.2 Diskussion der Ergebnisse mit Ergebnissen anderer Studien

Die Ergebnisse der BRE-4-MED-Pilotstudie zeigen, dass eine Integration von Primär- und Sekundärdaten möglich ist. Frühere Studien konzentrierten sich häufig nur auf eine Datenquelle (z. B. Sekundärdaten der Krebsregister), um den Einfluss von *appropriate care* auf das Outcome zu untersuchen oder Faktoren zu identifizieren, welche mit einer guten Behandlungsqualität assoziiert sind. Zwei Studien nutzten die populationsbasierten Krebsregisterdaten mit 6.184 bzw. mehr als 58.000 Patientinnen für ihre Analysen^{138, 139}. Schrodi et al. identifizierten einen zunehmenden zeitlichen Trend hin zu einer höheren Leitlinienkonformität in den untersuchten Regionen München, Dresden, Brandenburg und dem Saarland¹³⁹. Zudem fanden sie einen regionalen Einfluss (Westdeutschland, Ostdeutschland) auf eine leitlinienkonforme Behandlung zwischen¹³⁹. Allerdings beschränken sich die Analysen auf univariable logistische Regressionen, wodurch für mögliche Confounder (z. B. häufigere Behandlung in einem

zertifizierten Brustzentrum in Westdeutschland) nicht adjustiert wurde. Wimmer et al. Zeigten, dass die leitlinienkonforme Behandlung in zertifizierten Brustzentren hinsichtlich SLND und Strahlentherapie sehr gut umgesetzt wurde, was wiederum mit einem besseren Überleben und einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten des Tumors verbunden war¹³⁸. Die Krebsregisterdaten bieten sektor- und facharztübergreifende Informationen, welche populationsbasiert und routinemäßig erfasst werden und dadurch umfassende Informationen zu Diagnose, Therapie und Outcome (z. B. Progression, Tod) liefern können. Andererseits fehlen diesen Registern systematische Informationen zu Barrieren einer leitlinienkonformen Behandlung (z. B. Angst der Patientin vor Therapieform) wodurch u.a. wichtige Confounder (z. B. Komorbiditäten) bei Überlebensanalysen nicht berücksichtigt werden können. Ein Forschungsansatz, um erstmals sowohl umfassende medizinische Daten als auch Gründe einer individuellen Leitlinienabweichung aus Sicht des Arztes in eine Analyse integrieren zu können, verfolgte die *Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines* (BRENDAs) II-Kohorte¹⁴⁰⁻¹⁴². Diese prospektive Studie wurde im Zeitraum 2009 bis 2012 an den zertifizierten Brustzentren der Universitätsfrauenklinik Ulm und den Krankenhäusern in Kempten, Memmingen und Esslingen durchgeführt¹⁴⁰⁻¹⁴². Es wurden Behandlungsdaten von 311 Frauen gesammelt. Allerdings fehlen in den Primärdaten aufgrund eines kurzen Follow-ups von sechs Monaten nach Ende der Akut-Therapie umfassende Informationen hinsichtlich der Outcomequalität (z. B. Progression) und es wurden keine PROMs erfasst¹⁴⁰. Eine neuere Registerstudie u. a. für frühe Brustkrebsstudien etablierte erfolgreich ein Benchmarking für die Outcomequalität an 13 Krankenhäusern des

onkologischen Schwerpunktes in Stuttgart¹⁴³. Das vom BMG initial gefördertes Projekt erfasste erstmals neben medizinischen Informationen (z. B. Tod und Rückfall) auch Daten zum Gesundheitszustand (z. B. Allgemeinzustand) während der Nachsorge durch die niedergelassenen Ärzte sowie PROMs hinsichtlich der Lebensqualität in einem zentralen Register¹⁴³. Die veröffentlichten Ergebnisse bezogen sich u. a. auf die 5-Jahresüberlebenschancen für Brustkrebs ohne PROMs zu berichten. Insgesamt wurde in keiner der vorliegenden Studien zusätzlich die Sicht der Angehörigen (z. B. *met* und *unmet needs*) integriert.

Einige frühere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen der Entfernung zur Klinik und einem späteren T-Stadium bei Diagnose und einem schlechteren Behandlungsergebnis¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Dieser Zusammenhang war besonders ausgeprägt für Menschen aus ländlichen Regionen¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Nennecke et al. zeigten für Deutschland, basierend auf derselben Raumordnungsdefinition des BBSR, dass für Frauen mit Brustkrebs, welche nicht in kreisfreien Städten lebten, das relative 5-Jahresüberleben signifikant niedriger war⁸³. Dieser Trend blieb auch nach Adjustierung der Tumorgöße (T-Stadium) bei Diagnose bestehen. Weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Wohnort Krebskranker und der Erreichbarkeit von Versorgungsstrukturen (z. B. Krankenhaus) oder der Inanspruchnahme von Leistungen (z. B. Liegezeit, Therapieverfahren) finden¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. So zeigten Nattinger et al. anhand von Daten für die USA (ausgenommen Hawaii), dass mit steigender Distanz zur Klinik die Chance, leitlinienkonform (brusterhaltende Operation und anschließende postoperative Strahlentherapie) behandelt zu werden, sinkt¹⁴⁷. Allerdings wurde

die Entfernung nicht anhand realitätsnaher GIS-Analyse geschätzt, sondern nur als Entfernung zwischen den Koordinaten von Wohn- und Behandlungsort berechnet. Anhand der *Study of Health in Pomerania* (SHIP) wurde untersucht, wie die Konsultationsrate von allgemeinmedizinischen und gynäkologischen Praxen für Frauen aus Vorpommern mit der Erreichbarkeit (via Individualtransport und öffentliche Verkehrsmittel) zusammenhängt¹⁵⁰. Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen einer geringeren Konsultation und der Entfernung zum Arzt. Allerdings berücksichtigten die Autoren keine chronischen Erkrankungen der Studienteilnehmer, wodurch eine regelmäßige Inanspruchnahme wahrscheinlicher wird. Mehr als 60 % der befragten Frauen zwischen 25 und 88 Jahren konnten ihren Gynäkologen innerhalb von 5 Minuten per Individualverkehr und innerhalb von 60 Minuten via öffentlichen Nahverkehr erreichen¹⁵⁰. Des Weiteren ist ein Selektionsbias für die Ergebnisse denkbar (Teilnahmerate von SHIP: 68,8 %)¹⁵¹: An der SHIP1-Befragung könnten insbesondere jene Personen teilgenommen haben, welche ein stärkeres Interesse an gesundheitsbezogenen Themen haben oder welche das Studienzentrum in Greifswald aufgrund guter infrastruktureller Anbindung ihres Wohnortes einfacher erreichen konnten.

7.3 Ausblick und künftiger Forschungsbedarf

In den klinischen Krebsregistern werden bislang nur biomedizinische Daten zum Zweck der Qualitätssicherung erfasst. Da durch PROMs auch die psychosozialen Aspekte von Gesundheit abgebildet werden können (gemäß der WHO-Definition von Gesundheit¹⁰¹), sollten langfristig eine Erfassung dieser

durch die klinischen Krebsregister angestrebt werden¹⁵². Für die Abstimmung, welche PROMs in den klinischen Krebsregistern erfasst werden, sollten standardisierte und validierte Instrumente (z. B. *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)) vorgeschlagen werden¹⁵³. Die PROMIS bieten hierbei international standardisierte Items, welche körperliche, mentale und soziale Dimensionen von Gesundheit, gemäß der WHO-Definition¹⁰¹, erfassen^{154, 155}. Zusätzlich liegen PROMIS validiert für verschiedene Sprachen vor. Dadurch könnten auch Daten von Patientinnen, deren Muttersprache nicht deutsch ist, gewonnen werden, welche aus diesem Grund häufig aus klinischen Studien ausgeschlossen werden. Anhand der PROMs können relevante Qualitätsindikatoren entwickelt werden. Durch die standardisierten Erfassungsinstrumente hinsichtlich der PROMs können durch nationale und internationale Register Vergleichswerte für die PROMs ermittelt werden. Dies erlaubt die Vergleichbarkeit guter Outcomequalität sowohl auf Länderebene als auch auf Landkreisebene und die Durchführung eines Benchmarkings hinsichtlich patientenorientierter Versorgung / Gesundheitssysteme⁶⁰.

In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige Erfassung und Rückmeldung von PROMs an den Arzt bezüglich der Nebenwirkungen der Chemotherapie zu einer signifikant besseren *health related quality of life* (HRQL) der Studienteilnehmerinnen mit verschiedenen Krebsentitäten führte¹⁵⁶. Des Weiteren ermöglicht die Abfrage von PROMs, dass die Patientin sich mit ihrem Gesundheitszustand auseinandersetzen und sich dadurch als Experte der eigenen Gesundheit aktiv in

Behandlungsentscheidungen einbringt¹⁵⁷. Zusätzlich können die *just-in-time* erfassten PROMs an die Ärzte zurückgemeldet werden. Dies erlaubt die schnelle Hinzunahme aktueller Patienteninformationen (z. B. Lebensqualität, Schmerz) zu ärztlichen Therapieentscheidungen und notwendigen Therapieanpassungen (z. B. Dosisanpassung oder Psychotherapie)¹⁵⁸. Einige Konzepte und Pilotstudien von *mHealth*-Applikationen bei Brustkrebspatientinnen existieren bereits, allerdings lagen Ende 2021 noch keine publizierten Ergebnisse vor¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Ferner sollten *met* und *unmet needs* der Patientin und der Angehörigen (z. B. Informations- und Unterstützungsbedürfnis) erfasst werden, um den Bedarf im gesamten Therapieverlauf zu adressieren. Interventionen sollten dabei verschiedene Kompetenzniveaus (z. B. Informationsbeschaffung, Informationsbewertung) berücksichtigen, um sicherzustellen, dass jede Patientin und jeder Angehörige über adäquate Strategien (*coping*) im Umgang mit der emotionalen Belastung durch die Erkrankung verfügt^{106, 162}. Für die frühen Brustkrebsstadien wird die Erfassung der *met* und *unmet needs* der Angehörigen u. a. bereits im Rahmen der DKH-geförderten Studie *Transsektorale Entwicklung der Patientenkompetenz bei Frauen mit Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren* (PAKO) erfolgreich umgesetzt¹⁶³. Die Ergebnisse der Angehörigenbefragung stehen noch aus und werden im Verlauf des Jahres 2022 erwartet.

Im Hinblick auf die Versorgung von metastasiertem Brustkrebs bedarf es Zertifizierungsprogramme, welche beide Aspekte (leitlinienkonforme Behandlungsqualität und patientenrelevante Endpunkte) beinhalten. Die bestehenden Zertifizierungsprogramme für vorwiegend nicht-metastasierte

Brustkrebsstadien sind u. a. wegen der verschiedenen Behandlungsintention (potenzielle Heilung vs. Aufrechterhaltung der Lebensqualität) nicht auf das metastasierte Erkrankungsbild übertragbar. Als Qualitätsindikatoren für die Zertifizierungsprogramme könnten die im Rahmen von BRE-4-MED postulierten Prozessindikatoren dienen, welche auf Empfehlungen der S3-Leitlinie beruhen. Allerdings sind bislang nicht alle Informationen dieser Qualitätsindikatoren (z. B. Empfehlung für Physiotherapie) durch den onkologischen Basisdatensatz / das Modul „Mamma“ abgedeckt^{66, 67}. Daher wäre die Erfassung anhand von Primärdaten oder die langfristige Anpassung des onkologischen Basisdatensatzes nötig. Für den metastasierten Brustkrebs bietet zudem das patientenorientierte *Breast Cancer Care in Bavaria for patients with metastatic disease* (BRE-BY-MED)-Register, eine ideale Forschungsplattform. BRE-BY-MED ist das Nachfolgeprojekt des BRE-4-MED-Registers und wird über vier Jahre im Rahmen des digiOnko-Projektes vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (StMGP) gefördert. BRE-BY-MED bietet neben der aus BRE-4-MED bekannten umfassenden Datenerfassung auch eine Rückmeldung der PROMs (z. B. Schmerz, Lebensqualität) an die Patientin und den Arzt^{118, 123}. Zudem bietet BRE-BY-MED die Möglichkeit die *met* und *unmet needs* auch bei Angehörigen von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zu erfassen und mit den Ergebnissen der PAKO-Studie zu vergleichen.

Der Faktor Erreichbarkeit sollte für alle Einwohner unabhängig von Krankheit gedacht werden: Denn eine optimale Erreichbarkeit von *appropriate care* für alle bedeutet auch, jene Erkrankungsfälle zu berücksichtigen, welche noch nicht aufgetreten sind und Umzüge von Erkrankten (z. B. in ländliche

Regionen) zu berücksichtigen. Dadurch kann *appropriate care* entsprechend dem NKP für alle Brustkrebspatientinnen bereitgestellt werden, unabhängig vom Wohnort¹¹⁰. Dafür kann neben dem Ausbau von vor-Ort-Versorgern gleichfalls die Vernetzung aller Behandler innerhalb eines digitalen Netzwerkes angestrebt werden. Insbesondere für seltene Krebsfälle (z. B. Brustkrebs beim Mann) oder im Falle, dass alle evidenzbasierten Therapielinien bereits ausgeschöpft sind, besteht die Möglichkeit, diese Patienten in einem universitären Tumorboard vorzustellen. Mit Blick auf die personalisierte Medizin, welche gemäß dem NKP allen Krebskranken zugutekommen soll, ist zur Sicherstellung einer guten Behandlungsqualität allerdings auch eine örtliche Zentrierung des Diagnose- und Behandlungsangebots auf spezialisierte Einrichtung nötig. Denn anhand hoher Behandlungszahlen lässt sich klinische Erfahrung im Umgang mit der personalisierten Medizin und eine hohe Versorgungsqualität sicherstellen. Des Weiteren ermöglicht die Angliederung an forschende Einrichtungen (z. B. Universitätsklinika) die schnelle Anwendung neuester Forschungserkenntnisse in der klinischen Praxis. Durch die weitere Anbindung von nicht-universitären Zentren kann so *cutting-edge*-Versorgung in allen Regionen garantiert werden. Dieses flächendeckende Netzwerk könnte z. B. auf den DKH-geförderten Spitzenzentren innerhalb der *Comprehensive Cancer Center* (CCC) beruhen, da diese bereits Infrastrukturen mit Behandlern (z. B. Organzentrum wie Brustzentrum) der onkologischen Versorgung etabliert haben. Schließlich kann eine Vernetzung der Universitätsklinika auf Bundeslandebene (z. B. Bayerisches Krebsforschungszentrum) oder auf nationaler Ebene (z. B. Deutsches Krebsforschungszentrum) weitere Behandlungskompetenzen flächendeckend

verfügbar machen¹⁶⁴. Dadurch ist onkologische Spitzenmedizin schnell in allen Teilen Deutschlands vorhanden. Ein Beispiel für eine gelungene telemedizinische Vernetzung bietet sich im Bereich der Schlaganfallversorgung. Für Bayern stehen mehrere Netzwerke (z. B. *Transregionales Netzwerk für Schlaganfallintervention mit Telemedizin (TRANSIT)-Stroke* in Nordwest-Bayern) zur Verfügung. Dieses Netzwerk verbindet verschiedene Versorgungsstufen mithilfe von Telemedizin und erlauben Abklärungen hinsichtlich der Diagnostik (hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall). Ferner können innerhalb des Netzwerkes über Verlegungen von Patientinnen zu einem Krankenhaus mit neurochirurgischer Abteilung entschieden werden, falls eine neurochirurgische Therapie bei Hirnblutungen eingeleitet werden muss¹⁶⁵. Dadurch ermöglicht *TRANSIT-Stroke* neurologische Untersuchungen via Telemedizin in kleineren, ländlicheren Akutkliniken, welche häufig über keine neurologische Abteilung verfügen. So lassen sich weite Verlegungswege, welche dem Lyse-Zeitfenster (*appropriate care*) beim ischämischen Schlaganfall fehlen würden, verhindern¹⁶⁵,¹⁶⁶. Für künftige Lösungen einer flächendeckenden Gesundheitsversorgung sollten auch grenzüberschreitende Strategien verfolgt werden, um Kompetenzen zu bündeln und Ressourcen effektiv zu nutzen.

7.4 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat Stärken, aber auch Limitationen. Beides soll an dieser Stelle diskutiert werden. Erstens können durch die Integration von Primärdaten mit Sekundärdaten sowohl sektor- und facharztübergreifender Diagnose- und Therapiedaten als auch die Sicht der Ärzte, PROMs und *met* und

unmet needs der Angehörigen im Langzeitverlauf betrachtet werden. Ohne diese umfassenden Routinedaten der klinischen Krebsregister wäre eine Abbildung des gesamten Behandlungsverlaufs zwischen den einzelnen Sektoren und Fachärzten nur mit viel Aufwand und der expliziten Einwilligung der Studienteilnehmerinnen möglich (z. B. Entbindung der Schweigepflicht für jeden einzelnen Behandelnden). Drittens, mithilfe der Primärdaten können relevante Aspekte berücksichtigt werden, welche spezifisch für einzelne Studienregionen sind (z. B. Zugang zu Versorgungsstrukturen in ländlich geprägten Regionen). Zusätzlich bieten die Primärdaten den Vorteil, dass neueste Prognosemarker oder *cutting-edge*-Behandlungen zeitnah (z. B. neuer monoklonaler Antikörper) erfasst und hinsichtlich der Prozess- und Outcomequalität in der Routineversorgung evaluiert werden können. Da die Implementation neuer Fragestellungen bei Primärdaten, anders als bei Sekundärdaten, meist nur ein Amendement bei der zuständigen Ethikkommission und der Anpassung der Studienunterlagen bedarf. Viertens, die Erfassung der Behandlungsqualität durch Qualitätsindikatoren ermöglicht, dass Ärzte ihre erbrachte Leistung im Vergleich zu anderen Leistungserbringern beurteilen und verbessern können.

Allerdings gibt es auch Schwächen des BRE-4-MED-Konzeptes, welche nachfolgend diskutiert werden. In einigen Brustzentren konnte die App aufgrund von Firewall-Einstellungen nicht durch das Studienteam installiert werden. Zudem wurde die App insbesondere nur jüngeren Patientinnen (Selektionsbias) angeboten. Zudem lassen sich durch die kurze Pilotphase keine Langzeitdaten hinsichtlich der Nutzung von *mHealth* in diesem Patientenkollektiv ableiten. Des Weiteren trat während der Pilotstudie keine Progression oder Therapieänderung

auf, daher muss erst noch gezeigt werden, ob die Erfassung dieser Ereignisse durch den Arzt funktioniert. Insgesamt muss in weiteren Studien erst gezeigt werden, inwieweit die Ergebnisse dieses patientenorientierten Registerkonzeptes auf andere Gesundheitssysteme übertragbar sind und geeignete Maßnahmen berücksichtigt werden, um die Teilnahmerate (36 %) zu erhöhen (z. B. Mehrwert durch direkte Rückmeldung der App-Daten an Behandler) und die *drop-out*-Rate zu minimieren (z. B. Erinnerung an die Befragung, Telefoninterviews). Bei der Befragung der Angehörigen zeigte sich eine Rücklaufquote von 50 %. Allerdings gaben nur wenige Patientinnen an, von ihrem Angehörigen gepflegt zu werden. Deshalb wird der Fragebogen zur Belastung pflegender Angehöriger durch einen Fragebogen zur Erfassung des Informations- und Unterstützungsbedarfs ersetzt¹¹⁷. Möglicherweise könnte dadurch auch die *response*-Rate gesteigert werden.

Die Erreichbarkeitsanalyse hat Ihre Stärken in der *state-of-the-art*-Modellierung mittels GIS-Analyse, was eine realitätsnähere Schätzung der Erreichbarkeit für jede 100 m x 100 m-Einheit zu Versorgungsstrukturen erlaubt. Zusätzlich wurde die einheitliche nationale Raum-Definition des BBSR und die vordefinierte Fahrzeit, welche an nationale Vorgaben angelehnt wurde, der Analyse zugrunde gelegt. Die sehr umfassende Analysepopulation, alle Einwohner und Krebsfälle, erlaubt eine zuverlässige Quantifizierung von Personen, welche in unterversorgten Regionen leben. Diese umfassenden Daten stellen allerdings ebenso eine Limitation dar, da sie nur auf aggregiertem Niveau (z. B. Alterskategorien) vorliegen. Dadurch erlauben sie

keine Aussagen zu spezifischen Gruppenkombinationen (z. B. Frauen, die 65 Jahre oder älter sind). Daher wurde der Fokus dieser Analyse auf die Erreichbarkeit nach Wohnort (die Region) gelegt und die Erreichbarkeit von Subgruppen als Supplement bereitgestellt. Durch die notwendigen datenschutzrechtlichen Anpassungen (aufrunden der Einwohnerzahl auf mindestens drei Personen pro 100 m x 100 m-Einheit) könnte die Zahl an Personen, welche z. B. Versorgungsstrukturen nicht erreichen können, überschätzt werden. Die Erreichbarkeitsanalyse beschränkt sich nur auf Fahrten per Individualtransport und lässt keine Aussage hinsichtlich der Erreichbarkeit mit dem öffentlichen Personennahverkehr zu. Es wurde nur die Erreichbarkeit der nächstgelegenen Versorgungsstruktur berücksichtigt. Dies beschreibt zwar ein *best-case*-Szenario lässt aber keine Präferenzen der Patientin zu. Ferner waren manche Adressdaten nur auf Postleitzahl-Niveau verfügbar (z. B. für einzelne Screening-Einheiten) oder möglicherweise nicht alle Anbieter in einem Register hinterlegt (z. B. Psychoonkologen). Patientinnen sind auf frei-verfügbare Informationen hinsichtlich des nächstgelegenen Therapeuten angewiesen, daher könnten unsere identifizierten Adressen immerhin diesbezüglich repräsentativ sein. Des Weiteren wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt, ob einzelne Regionen eigene Initiativen (z. B. telemedizinische Versorgung) für eine flächendeckende Versorgung gestartet haben, wodurch unsere Analyse die Erreichbarkeit für diese Regionen unterschätzen könnte.

8 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit belegt eindrucksvoll, wo Chancen für eine flächendeckende hoch-qualitativen und patientenorientierten onkologischen Versorgung bei Patientinnen mit (metastasiertem) Brustkrebs liegen.

Die Behandlung von Brustkrebs ist ein komplexer Prozess, der eine Vielzahl von Sektoren und Fachärzten umfasst. Die evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie bietet Orientierung hinsichtlich *appropriate care* bei der Diagnose und Behandlung. Evidenzbasierte Medizin, gemäß den Worten des klinischen Epidemiologen David Sackett, umfasst die Berücksichtigung der bestverfügbaren externe Evidenz, die klinische Erfahrung des Arztes sowie die individuellen Bedürfnisse der Patientin bei individuellen Therapieentscheidungen¹⁰⁹. Dass die Integration verschiedener Perspektiven in ein zentrales Register machbar ist, konnte anhand der BRE-4-MED-Pilotstudie gezeigt werden. Daten der Krebsregister umfassen bislang nur Diagnose- und Therapiedaten. Die Ergänzung von PROMs kann helfen, neben biomedizinischen Parametern auch mentale und soziale Aspekte von Gesundheit zu berücksichtigen. Die klinischen Krebsregister können so neben der Sicherung der onkologischen Behandlungsqualität auch die Patientenorientierung der Versorgung abbilden. Aufgrund des demographischen Wandels wird sich das Krankheitsspektrum hin zu einer Zunahme an chronischen Krankheiten verschieben. Vor allem ländliche Regionen mit einer hohen Prävalenz an älteren Einwohner und einem Mangel an flächendeckender ärztlicher Versorgung werden davon stärker betroffen sein. Diese Erreichbarkeitsanalyse zeigt, dass es keinen bayernweiten Zugang zu brustkrebsspezifischen Versorgungsstrukturen

gibt. Strategien zur Verminderung bekannter regionaler Disparitäten sollten neben telemedizinischen Angeboten auch auf gesundheitspolitischen Bestrebungen (z. B. Vor-Ort-Versorgung durch Zweigpraxen, grenzüberschreitende Versorgung) umfassen, um vorhandene Ressourcen (z. B. Universitätsmedizin via Telemedizin) bedarfsgerecht sowohl für städtische als auch ländliche Regionen zu berücksichtigen. Dadurch kann der Kontext, in welchem hoch-qualitative und patientenorientierte Versorgung gelingen kann, für alle Regionen gestaltet werden¹⁶⁷.

9 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 27.04.2021).
2. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: Robert Koch-Institut, 2016.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68: 394-424.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016.2019.
5. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol.* 2009;99: 269-272.
6. Sunil R. Lakhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schnitt, Puay Hoon Tan, Vijver. *MJcd.* WHO classification of Tumours of the Breast. 4th Edition., 2012.
7. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Georg Thieme Verlag, 2014.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24: 2206-2223.
9. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389: 1134-1150.
10. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69: 438-451.
11. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2003;8: 514-520.
12. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama.* 2019;321: 288-300.
13. Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol.* 2009;27: 5919-5923.
14. Njor SH, Schwartz W, Blichert-Toft M, Lynge E. Decline in breast cancer mortality: how much is attributable to screening? *J Med Screen.* 2015;22: 20-27.

15. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;55: 16-25.
16. Robert Koch-Institut (Hrsg). *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.*, 2015.
17. Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. [Demographic change and cancer]. *Onkologie.* 2010;33 Suppl 7: 19-24.
18. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016;66: 337-350.
19. Scheidt-Nave C. Chronische Erkrankungen – Epidemiologische Entwicklung und die Bedeutung für die Öffentliche Gesundheit. *Public Health Forum*, 2010:2.
20. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL), 2019.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. *IARC Handbooks of Cancer Prevention. Breast cancer screening.* Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2016.
22. Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25: 455-462.
23. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofz MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer.* 2020;147: 709-718.
24. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.4. 2021. AWMF Registernummer: 032-045OL*, 2021.
25. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2019;322: 652-665.
26. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109.
27. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016;22: 3971-3981.

28. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318: 918-926.
29. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol*. 2020;15: 71.
30. Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10: Cd013750.
31. Wang D, Feng J, Xu B. A meta-analysis of platinum-based neoadjuvant chemotherapy versus standard neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *Future Oncol*. 2019;15: 2779-2790.
32. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397: 1750-1769.
33. Jassim GA, Whitford DL, Hickey A, Carter B. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: Cd008729.
34. Scott DA, Mills M, Black A, et al. Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013: Cd007730.
35. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31: 782-793.
36. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31: 3233-3241.
37. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118: 3766-3775.
38. Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32: 557-563.
39. Schell LK, Monsef I, Wöckel A, Skoetz N. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3: Cd011518.
40. Heilmann T, Maass N. Nachsorge nach Mammakarzinomerkrankung. *Der Gynäkologe*. 2021;54: 77-82.

41. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001: 135-142.
42. Buschmann-Steinhage R. Reha-Ziele und Arbeitsleben. *Rehabilitation (Stuttg).* 2016;55: 141-142.
43. Dauelsberg T, Rick O. Wann ist die onkologische Rehabilitation sinnvoll? Im Fokus Onkologie. 2020;23: 81-85.
44. Stafford L, Judd F, Gibson P, Komiti A, Mann GB, Quinn M. Screening for depression and anxiety in women with breast and gynaecologic cancer: course and prevalence of morbidity over 12 months. *Psychooncology.* 2013;22: 2071-2078.
45. Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3540-3546.
46. Campbell-Enns HJ, Woodgate RL. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology.* 2017;26: 1711-1721.
47. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Bmj.* 2005;330: 702.
48. Ribelles N, Perez-Villa L, Jerez JM, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. *Breast Cancer Res.* 2013;15: R98.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,, AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, AWMF-Registernummer: 128/001OL, 2020.
50. Gaertner J, Wolf J, Hallek M, Glossmann JP, Voltz R. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach. *Support Care Cancer.* 2011;19: 1037-1043.
51. Simon ST, Pralong A, Welling U, Voltz R. Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin. *Der Internist.* 2016;57: 953-958.
52. Bundesausschuss. G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnung von spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (Spezialisierte Ambulante Palliativversorgungs-Richtlinie/SAPV-RL), 2021.
53. Sedrak MS, Freedman RA, Cohen HJ, et al. Older adult participation in cancer clinical trials: A systematic review of barriers and interventions. *CA Cancer J Clin.* 2021;71: 78-92.

54. Corrigan KL, Mainwaring W, Miller AB, et al. Exclusion of Men from Randomized Phase III Breast Cancer Clinical Trials. *Oncologist*. 2020;25: e990-e992.
55. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101: 119-124.
56. Ernstmann N, Midding E, Halbach S, et al. [Breast Cancer in Men - Health Care Professionals' Perspectives on the Multidisciplinary Care of a Rare Disease]. *Gesundheitswesen*. 2020;82: 614-619.
57. Simon M. Das Gesundheitssystem in Deutschland. Verlag Hans Huber Bern, 2010.
58. Busse R, Blümel M, Knieps F, Bärnighausen T. Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet*. 2017;390: 882-897.
59. Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2002;45: 223-233.
60. Kowalski C, Ferencz J, Brucker SY, Kreienberg R, Wesselmann S. Quality of care in breast cancer centers: results of benchmarking by the German Cancer Society and German Society for Breast Diseases. *Breast*. 2015;24: 118-123.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). Zuletzt geändert am 18. März 2021/2021.
62. Jacob L, Hadji P, Albert US, Kalder M, Kostev K. Impact of disease management programs on women with breast cancer in Germany. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153: 391-395.
63. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Leitlinienreport 4.2, 2021. AWMF Registernummer: 032-045OL, 2021.
64. Grätzel P. Brustkrebs: Mehr Aufmerksamkeit für metastasierte Erkrankung. *Im Focus Onkologie*. 2016;19: 80-80.
65. Hölzel D. Versorgungsforschung mit Krebsregistern Health care research with cancer registries. *Der Onkologe*. 2011;17: 143-152.

66. Bekanntmachung Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) vom 27. März 2014. In: Bundesministerium für Gesundheit, editor.
67. Bekanntmachung Module zur Dokumentation des Brust- und Darmkrebses in Ergänzung des aktualisierten einheitlichen onkologischen Datensatzes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) vom 28. Oktober 2015. In: Bundesministerium für Gesundheit, editor.
68. Maretzke S. Regionale Disparitäten – eine bleibende Herausforderung. Informationen zur Raumentwicklung. 2006;9: 473-484.
69. Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raum (BBSR). Laufende Raumbewertung - Raumbegrenzungen. Verdichtungsräume. Available from URL: <https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/forschung/raumbewertung/Raumbegrenzungen/deutschland/gemeinden/Verdichtungsraeume/verdichtungsraeume.html> [accessed 24.11.2021].
70. Bayerisches Landesamt für Statistik. Regionalisierte Bevölkerungsvorausberechnung für Bayern bis 2039, 2020.
71. Saß A-C, Lange C, Finger JD, et al. „Gesundheit in Deutschland aktuell“ – Neue Daten für Deutschland und Europa Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2017.
72. Sundmacher L, Ozegowski S. Ziehen Privatpatienten Ärzte an? Gesundheit und Gesellschaft. 2013;12/13, 16. Jahrgang: 32-35.
73. Work-Life-Balance gewinnt an Bedeutung. Der Klinikarzt. 2018;47: 245-245.
74. Blum M. Ärztestatistik: Mehr Köpfe, nicht mehr Arztstunden. Dtsch Arztebl International. 2021;118: 762-.
75. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland. Zahlen, Fakten, Informationen., 2010.
76. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Statistische Informationen aus dem Bundesarztregister. Bundesgebiet gesamt. Stand: 31.12.2020, 2020.
77. Schmidt S, Gresser U. [Development and consequences of physician shortages in Bavaria]. Versicherungsmedizin. 2014;66: 25-29.
78. Einig K. Anpassungsstrategien zur regionalen Daseinsvorsorge. Empfehlungen der Facharbeitskreise Mobilität, Hausärzte, Altern und Bildung. Deutschland. Bonn: Selbstverl. des Bundesinst. für Bau-Stadt und

Raumforschung (BBSR) im Bundesamt für Bauwesen und Raumforschung (BBR)(MORO Praxis, 2). 2015.

79. Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz–GKV-VStG),. In: Bundesgesetzblatt, editor. Nr. 70. Bonn, 2011.

80. Kopetsch T, John S, Gibis B, Schöpe P. Die Neukonzeption der Bedarfsplanung auf der Basis des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes. Gesundheits- und Sozialpolitik (G&S). 2015;69: 20-26.

81. Busse R, Blümel M. Germany: Health system review. Health Syst Transit. 2014;16: 1-296, xxi.

82. Neumeier S. Accessibility to Services in Rural Areas. disP - The Planning Review. 2016;52: 32-49.

83. Nennecke A, Geiss K, Hentschel S, et al. Survival of cancer patients in urban and rural areas of Germany—A comparison. Cancer Epidemiology. 2014;38: 259-265.

84. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. Milbank Q. 2005;83: 691-729.

85. Donabedian A. An Introduction to Quality Assurance in Health Care,. Oxford University Press, 2002.

86. Institute of Medicine Committee to Design a Strategy for Quality R, Assurance in M. In: Lohr KN, editor. Medicare: A Strategy for Quality Assurance: VOLUME II Sources and Methods. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 1990 by the National Academy of Sciences., 1990.

87. Sens B, Pietsch B, Fischer B, et al. Begriffe und Konzepte des Qualitätsmanagements–4. Auflage. GMS Med Inform Biom Epidemiol. 2018;14: Doc04.

88. Reerink E. Defining quality of care: mission impossible? Qual Assur Health Care. 1990;2: 197-202.

89. What do we mean by appropriate health care? Report of a working group prepared for the Director of Research and Development of the NHS Management Executive. Qual Health Care. 1993;2: 117-123.

90. Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. Methodik und Umsetzung der Qualitätsmessung im Leitlinienprogramm Onkologie. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2014;108: 470-480.

91. Katalinic A. Krebsregister. Forum: Springer, 2015:523-528.

92. Langer T, Follmann M. Das Leitlinienprogramm Onkologie (OL): Nukleus einer evidenzbasierten, patientenorientierten, interdisziplinären Onkologie? Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2015;109: 437-444.
93. Krebsplan BN. Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit. 2017.
94. OnkoZert. Organspezifische Zentren. Brustkrebszentren. Available from URL: <https://www.onkozert.de/organ/brust/> [accessed 27.10.2021].
95. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG) vom 3. April 2013: Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 16, 2013.
96. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG), 2009.
97. Hentschel S. Das manual der epidemiologischen Krebsregistrierung. Zuckschwerdt, 2008.
98. Nennecke A, Barnes B, Brenner H, et al. [Data quality or differences in oncological care? - standards of reporting for cancer survival analyses based on registry data]. Gesundheitswesen. 2013;75: 94-98.
99. Dreier M, Kramer S, Stark K. Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. Public Health. 2012: 409-449.
100. Choi J, Ki M, Kwon HJ, et al. Health Indicators Related to Disease, Death, and Reproduction. Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi. 2019;52: 14-20.
101. Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference NY, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of WHO, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948).
102. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), (CDRH) CfDaRH. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims 2009.
103. Tevis SE, James TA, Kuerer HM, et al. Patient-Reported Outcomes for Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25: 2839-2845.
104. Hansen DG, Larsen PV, Holm LV, Rottmann N, Bergholdt SH, Søndergaard J. Association between unmet needs and quality of life of cancer patients: a population-based study. Acta Oncol. 2013;52: 391-399.

105. Phyo AZZ, Freak-Poli R, Craig H, et al. Quality of life and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20: 1596.
106. Friethriksdottir N, Saevarsdottir T, Halfdanardottir SI, et al. Family members of cancer patients: Needs, quality of life and symptoms of anxiety and depression. *Acta Oncol*. 2011;50: 252-258.
107. Mehnert A. Psychoonkologie. *Der Gynäkologe*. 2014;47: 427-434.
108. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice G. In: Field MJ, Lohr KN, editors. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright (c) National Academy of Sciences., 1990.
109. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455: 3-5.
110. Nationaler Krebsplan. Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse: Bundesministerium für Gesundheit, 2008.
111. Patientenleitlinie. Brustkrebs im frühen Stadium.: „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe, 2018.
112. AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Aufgaben und Ziele. Available from URL: <https://www.awmf.org/die-awmf/aufgaben-und-ziele.html>.
113. Henke K-D, van Eimeren W, Franke A, et al. Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. . Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit., 1995.
114. Stangl S, Haas K, Eichner FA, et al. Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease—the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry. *Pilot and Feasibility Studies*. 2020;6: 11.
115. Stangl S, Rauch S, Rauh J, et al. Disparities in accessibility to evidence-based breast cancer care facilities by rural and urban areas in Bavaria, Germany. *Cancer*. 2021;127: 2319-2332.
116. unveröffentlichte Zahlen zu Inzidenzen des fortgeschrittener Brustkrebs in Unterfranken: Klinisches Krebsregister Unterfranken, 2017.
117. Given CW, Given B, Stommel M, Collins C, King S, Franklin S. The caregiver reaction assessment (CRA) for caregivers to persons with chronic physical and mental impairments. *Res Nurs Health*. 1992;15: 271-283.

118. Lowe B, Wahl I, Rose M, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010;122: 86-95.
119. Cella D, Riley W, Stone A, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol.* 2010;63: 1179-1194.
120. Faller H, Koch U, Brahler E, et al. Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. *J Cancer Surviv.* 2016;10: 62-70.
121. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 4.1, AWMF Registernummer: 032-045OL, 2017.
122. Sprangers MAG, Bonnetain F. EORTC QLQ-C30. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research.* Dordrecht: Springer Netherlands, 2014:1933-1935.
123. Rose M, Bjorner JB, Becker J, Fries JF, Ware JE. Evaluation of a preliminary physical function item bank supported the expected advantages of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *J Clin Epidemiol.* 2008;61: 17-33.
124. Neumann M, Wirtz M, Bollschweiler E, Warm M, Wolf J, Pfaff H. [Psychometric evaluation of the German version of the "Consultation and Relational Empathy" (CARE) measure at the example of cancer patients]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2008;58: 5-15.
125. Geraedts M, Selbmann HK, Ollenschlaeger G. Critical appraisal of clinical performance measures in Germany. *Int J Qual Health Care.* 2003;15: 79-85.
126. Measuring and improving quality of care : A report from the american heart Association/American college of cardiology first scientific forum on assessment of healthcare quality in cardiovascular disease and stroke. *Stroke.* 2000;31: 1002-1012.
127. des Bundes SÄ. der Länder 2015: Zensus 2011–Methoden und Verfahren: Wiesbaden, 2015.
128. Gauckler B, Körner T. Measuring the employment status in the Labour Force Survey and the German Census 2011: insights from recent research at Destatis. *Methoden, Daten, Analysen (mda).* 2011;5: 181-205.
129. Augurzky B, Beivers A, Straub N, Veltkamp C. Erarbeitung von Umsetzungsvorschlägen der Positionen der Ersatzkassen zur

Krankenhausplanung: Vorläufiger Endbericht zum Forschungsvorhaben des Verbandes der Ersatzkassen e. V.(vdek): RWI Projektberichte, 2014.

130. Dietrichs B. Regionalplanung - ein systematischer Überblick. Studien zur Raumplanung Nr. 4. 2000.

131. Landesentwicklungsprogramm Bayern (LEP) vom 01.09.2013, geändert am 01.03.2018. 230-1-5-W. Verordnung über das Landesentwicklungsprogramm Bayern (LEP) Vom 22. August 2013, geändert durch Verordnung vom 21. Februar 2018, 2018.

132. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erstfassung der Regelungen für die Vereinbarung von Sicherstellungszuschlägen gemäß § 136c Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 24. November 2016. Bundesanzeiger AT. 2016;21: B3.

133. Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raum (BBSR),. Laufende Raumb Beobachtung - Raumabgrenzungen. Siedlungsstrukturelle Kreistypen. Available from URL:

<https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/forschung/raumb Beobachtung/Raumabgrenzungen/deutschland/kreise/siedlungsstrukturelle-kreistypen/kreistypen.html?nn=2544954> [accessed 29.05.2021].

134. Sahar L, Foster SL, Sherman RL, et al. GIScience and cancer: State of the art and trends for cancer surveillance and epidemiology. Cancer. 2019;125: 2544-2560.

135. Rauch S, Rauh J. Verfahren der GIS-Modellierung von Erreichbarkeiten für Schlaganfallversorgungszentren Method of GIS-based-modelling analyzing Accessibility for Stroke Units. Raumforschung und Raumordnung. 2016;74: 437-450.

136. OpenStreetMap - Deutschland. Available from URL:

<https://www.openstreetmap.de/> [accessed 31.05.2021].

137. Schwarze B, Spiekermann K, Leerkamp B, Holthaus T, Scheiner J. Methodische Weiterentwicklungen der Erreichbarkeitsanalysen des BBSR. 2019.

138. Wimmer T, Ortmann O, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Koelbl O, Inwald EC. Adherence to guidelines and benefit of adjuvant radiotherapy in patients with invasive breast cancer: results from a large population-based cohort study of a cancer registry. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2019;299: 1131-1140.

139. Schrodi S, Niedostatek A, Werner C, Tillack A, Schubert-Fritschle G, Engel J. Is primary surgery of breast cancer patients consistent with German

guidelines? Twelve-year trend of population-based clinical cancer registry data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24: 242-252.

140. Schwentner L, Van Ewijk R, Kuhn T, et al. Exploring patient- and physician-related factors preventing breast cancer patients from guideline-adherent adjuvant chemotherapy-results from the prospective multi-center study BRENDA II. *Support Care Cancer*. 2016;24: 2759-2766.

141. Leinert E, Schwentner L, Blettner M, et al. Association between cognitive impairment and guideline adherence for application of chemotherapy in older patients with breast cancer: Results from the prospective multicenter BRENDA II study. *Breast J*. 2019;25: 386-392.

142. Stuber T, van Ewijk R, Diessner J, et al. Which patient- and physician-related factors are associated with guideline adherent initiation of adjuvant endocrine therapy? Results of the prospective multi-centre cohort study BRENDA II. *Breast Cancer*. 2017;24: 281-287.

143. Meisner C, Brinkmann F, Henke D, Junack C, Faisst S, Heidemann E. [Benchmarking: how to measure outcome quality at the comprehensive oncology centre in Stuttgart]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2011;105: 365-370.

144. Monroe AC, Ricketts TC, Savitz LA. Cancer in rural versus urban populations: a review. *J Rural Health*. 1992;8: 212-220.

145. Maddison AR, Asada Y, Urquhart R. Inequity in access to cancer care: a review of the Canadian literature. *Cancer Causes Control*. 2011;22: 359-366.

146. Celaya MO, Rees JR, Gibson JJ, Riddle BL, Greenberg ER. Travel distance and season of diagnosis affect treatment choices for women with early-stage breast cancer in a predominantly rural population (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17: 851-856.

147. Nattinger AB, Kneusel RT, Hoffmann RG, Gilligan MA. Relationship of distance from a radiotherapy facility and initial breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93: 1344-1346.

148. Baird G, Flynn R, Baxter G, Donnelly M, Lawrence J. Travel time and cancer care: an example of the inverse care law? *Rural Remote Health*. 2008;8: 1003.

149. Nattinger AB, Gottlieb MS, Veum J, Yahnke D, Goodwin JS. Geographic variation in the use of breast-conserving treatment for breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326: 1102-1107.

150. Stentzel U, Bahr J, Fredrich D, Piegsa J, Hoffmann W, van den Berg N. Is there an association between spatial accessibility of outpatient care and utilization? Analysis of gynecological and general care. *BMC Health Serv Res*. 2018;18: 322.

151. Völzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *International Journal of Epidemiology*. 2010;40: 294-307.
152. Kowalski C, Hübner J. Patient-reported outcome measures. *Forum: Springer*, 2020:1-4.
153. Rothman M, Burke L, Erickson P, Leidy NK, Patrick DL, Petrie CD. Use of existing patient-reported outcome (PRO) instruments and their modification: the ISPOR Good Research Practices for Evaluating and Documenting Content Validity for the Use of Existing Instruments and Their Modification PRO Task Force Report. *Value Health*. 2009;12: 1075-1083.
154. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45: S3-s11.
155. Alonso J, Bartlett SJ, Rose M, et al. The case for an international patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS®) initiative. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11: 210.
156. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34: 557-565.
157. Lavalley DC, Chenok KE, Love RM, et al. Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Health Care To Engage Patients And Enhance Care. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35: 575-582.
158. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, et al. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol*. 2015;26: 1846-1858.
159. Karsten MM, Kühn F, Pross T, et al. PRO B: evaluating the effect of an alarm-based patient-reported outcome monitoring compared with usual care in metastatic breast cancer patients-study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22: 666.
160. Mougalian SS, Epstein LN, Jhaveri AP, et al. Bidirectional Text Messaging to Monitor Endocrine Therapy Adherence and Patient-Reported Outcomes in Breast Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2017;1: 1-10.
161. Paladino AJ, Anderson JN, Krukowski RA, et al. THRIVE study protocol: a randomized controlled trial evaluating a web-based app and tailored messages to improve adherence to adjuvant endocrine therapy among women with breast cancer. *BMC Health Serv Res*. 2019;19: 977.
162. Halbach SM, Ernstmann N, Kowalski C, et al. Unmet information needs and limited health literacy in newly diagnosed breast cancer patients over the course of cancer treatment. *Patient Educ Couns*. 2016;99: 1511-1518.

163. Fahmer N, Faller H, Engehausen D, et al. Herausforderungen, Kompetenzen und wahrgenommene Unterstützung bezüglich krankheitsrelevanter Informationen bei Rehabilitandinnen mit Brustkrebs und gynäkologischen Tumoren. 30. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium:264.
164. Wesselmann S, Benz S, Graeven U. Qualitätssicherung in der Onkologie-zertifizierte Netzwerke für Patienten. Z Allg Med. 2014;90: 464-468.
165. Gabriel KMA, Jírů-Hillmann S, Kraft P, et al. Two years' experience of implementing a comprehensive telemedical stroke network comprising in mainly rural region: the Transregional Network for Stroke Intervention with Telemedicine (TRANSIT-Stroke). BMC Neurol. 2020;20: 104.
166. Ringleb P., Köhrmann M., Jansen O., al. e. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 31.12.2021).
167. Blankenship KM, Friedman SR, Dworkin S, Mantell JE. Structural interventions: concepts, challenges and opportunities for research. J Urban Health. 2006;83: 59-72.

Appendix

Dissertation Based on Several Published Manuscripts

Nachfolgend werden die Eigenenteile der Ko-Autoren getrennt für die beiden Manuskripte beschrieben.

Die Eigenanteile für das Manuskript *Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease – the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry*: Achim Wöckel (AW) und Peter U. Heuschmann (PUH) waren für das Studiendesign verantwortlich. Stephanie Stangl (StSt), Kirsten Haas (KH), Felizitas Eichner (FE), Asarnusch Rashid (AR) und Alexander Kerscher (AK) entwickelten die Methoden für das patientenorientierte Register und dessen Primär- und Sekundärdatenerfassung. StSt, Anna Grau (AG), AW, Michael Schrauder (MS), Ulrich Schlembach (USch) und Michael Weigel (MW) waren an der Rekrutierung Datensammlung beteiligt. Die Datenanalyse erfolgte durch StSt. Danach prüften PUH, AW, KH und FE die analysierten Daten im ersten Durchgang. Alle Ko-Autoren überarbeiteten das Manuskript und interpretierten die Daten: StSt, PUH, AW, KH, FE, Anna Grau (AG), Udo Selig (US), Timo Ludwig (TL), Tanja Fehm (TJ), Tanja Stüber (TS), AR, AK, Ralf Bargou (RB), Silke Hermann (SH), Volker Arndt (VA), Martin Meyer (MM), Manfred Wildner (MW), Hermann Faller (HF), MS, MW, US, PUH und AW. StSt schrieb den ersten Entwurf des Manuskriptes, erstellte alle Tabellen und die Abbildungen 2, 4 und 5. TS, KH, FE und PUH überarbeiteten den Entwurf kritisch. RB und AR stellten die Abbildung 1 bzw. 3 zur Verfügung, welche durch StSt geprüft und in das Manuskript eingearbeitet wurden. AW arbeitet die Inhalte für

die Tabelle des Supplements aus, welche durch StSt in das Manuskript nach Prüfung eingearbeitet wurden.

Die Eigenanteile für das Manuskript *Disparities in accessibility to evidence-based breast cancer care facilities by rural and urban areas in Bavaria, Germany*: StSt, PUH, AW und Jürgen Rauh (JR) haben die Studie konzipiert. StSt und Sebastian Rauch (SR) stellten die Methoden zur Studiendurchführung bereit. Die Datenanalyse erfolgte durch StSt. Danach prüften SR, PUH, Jacqueline Müller-Nordhorn (JM-N) und MM die analysierten Daten im ersten Durchgang. Alle Autoren überarbeiteten das Manuskript und interpretierten die Daten: StSt, SR, JR, MM, JM-N, MW, AW, PUH. StSt schrieb den ersten Entwurf des Manuskriptes, erstellte alle Tabellen und Abbildung 1. PUH, SR, JR, AW, MM, JM-N überarbeiteten den Entwurf der Tabellen und der Abbildung 1 kritisch. SR stellte die Abbildung 2 bis 7 zur Verfügung, welche durch StSt geprüft und in das Manuskript eingearbeitet wurden. Für das Supplement erstellte StSt alle Tabellen und Abbildungen. SR prüfte die Abbildungen und Tabelle 3.

Statement of individual author contributions and of legal second publication rights

(If required please use more than one sheet)

Publication (complete reference):					
Stangl S, Haas K, Eichner FA, Grau A, Selig U, Ludwig T, Fehm T, Stüber T, Rashid A, Kerscher A, Bargou R, Hermann S, Arndt V, Meyer M, Wildner M, Faller H, Schrauder MG, Weigel M, Schlembach U, Heuschmann PU, Wöckel A: <i>Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease—the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry</i> . Pilot Feasibility Stud. 2020 Feb 4;6:11. doi: 10.1186/s40814-019-0541-3 – © The Author(s) – Creative Common Attribution 4.0.					
Participated in	Author Initials, Responsibility decreasing from left to right				
Study Design	AW	PUH			
Methods Development	StSt	KH	FE	AR	AK
Data Collection	StSt	AG	AW	MS	USch
Data Analysis and Interpretation	StSt	PUH	AW	KH	FE
Manuscript Writing					
Writing of Introduction	StSt	TS			
Writing of Materials & Methods	StSt	KH	FE		
Writing of Discussion	StSt	TS			
Writing of First Draft	StSt	KH	PUH	FE	

Explanations (if applicable):

Data collection: MW;

All authors critically revised the manuscript and interpreted data;

Publication (complete reference):					
Stangl S, Rauch S, Rauh J, Meyer M, Müller-Nordhorn J, Wildner M, Wöckel A, Heuschmann PU. Disparities in accessibility to evidence-based breast cancer care facilities by rural and urban areas in Bavaria, Germany. <i>Cancer</i> . 2021 Apr 7. doi: 10.1002/cncr.33493. Epub ahead of print. – © The Author(s) –Creative Common Attribution 4.0.					
Participated in	Author Initials, Responsibility decreasing from left to right				
Study Design	StSt	PUH	AW	JR	
Methods Development	StSt	SR			
Data Collection	StSt				
Data Analysis and Interpretation	StSt	SR	PUH	J-MN	MM
Manuscript Writing					
Writing of Introduction	StSt	PUH	SR	AW	J-MN
Writing of Materials & Methods	StSt	SR	PUH	MM	J-MN
Writing of Discussion	StSt	PUH	AW	SR	JR
Writing of First Draft	StSt	PUH	SR		

Explanations (if applicable):

All authors critically revised the manuscript and interpreted data;

The doctoral researcher confirms that she/he has obtained permission from both the publishers and the co-authors for legal second publication.

The doctoral researcher and the primary supervisor confirm the correctness of the above mentioned assessment.

Stephanie Stangl

Würzburg

Doctoral Researcher's Name

Date

Place

Signature

Prof. Peter U. Heuschmann

Würzburg



Primary Supervisor's Name

Date

Place

Signature

Statement of individual author contributions to figures/tables/chapters included
in the manuscripts

(If required please use more than one sheet)

Publication (complete reference):					
Stangl S, Haas K, Eichner FA, Grau A, Selig U, Ludwig T, Fehm T, Stüber T, Rashid A, Kerscher A, Bargou R, Hermann S, Arndt V, Meyer M, Wildner M, Faller H, Schrauder MG, Weigel M, Schlembach U, Heuschmann PU, Wöckel A: <i>Development and proof-of-concept of a multicenter, patient-centered cancer registry for breast cancer patients with metastatic disease—the “Breast cancer care for patients with metastatic disease” (BRE-4-MED) registry</i> . Pilot Feasibility Stud. 2020 Feb 4;6:11. doi: 10.1186/s40814-019-0541-3 – © The Author(s) – Creative Commons Attribution 4.0.					
Figure	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
1	RB	StSt			
2	StSt				
3	AR				
4	StSt				
5	StSt	US			
Table	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
1	StSt				
2	StSt	PUH	AW		
3	StSt	PUH	MM		
Supplements	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
Table 1	AW	StSt	PUH		

Explanations (if applicable): all other co-authors approved the figures & tables

Publication (complete reference): Stangl S, Rauch S, Rauh J, Meyer M, Müller-Nordhorn J, Wildner M, Wöckel A, Heuschmann PU. Disparities in accessibility to evidence-based breast cancer care facilities by rural and urban areas in Bavaria, Germany. Cancer. 2021 Apr 7. doi: 10.1002/cncr.33493. Epub ahead of print. – © The Author(s) –Creative Common Attribution 4.0.					
Figure	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
1	StSt	PUH	AW	MM	J-MN
2	SR	StSt			
3	SR	StSt			
4	SR	StSt			
5	SR	StSt			
6	SR	StSt			
7	SR	StSt			
Table	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
1	StSt	AW			
2	StSt	SR	PUH	J-MN	
Supplements	Author Initials , Responsibility decreasing from left to right				
Table 1	StSt				
Table 2	StSt				
Table 3	StSt	SR			
Figure 1	StSt	SR			
Figure 2	StSt	SR			

Explanations (if applicable): all other authors approved the figures & tables

I also confirm my primary supervisor's acceptance.

Stephanie Stangl

Würzburg

Doctoral Researcher's Name

Date

Place

Signature

Danksagung

Meine Dissertation entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg. Auf dem Weg zur Fertigstellung durfte ich viel Unterstützung erfahren, für welche ich an dieser Stelle folgenden Personen danken möchte.

Für die Betreuung und den stets wertvollen Input sowohl während der jährlichen Treffen als auch jederzeit dazwischen, möchte ich mich herzlich beim gesamten Promotionskomitee bedanken: Prof. Peter U. Heuschmann, Prof. Christoph Otto, Prof. Achim Wöckel und Prof. Alexander Katalinic. Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Prof. Peter U. Heuschmann für die gute Betreuung bedanken. Herrn Prof. Christoph Otto gilt mein Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Im Rahmen einer strukturierten Promotion an der *Graduate School of Life Sciences* (GSLs) entstand diese Arbeit. Für die guten administrativen Ratschläge möchte ich mich beim gesamten Team der GSLs bedanken. Hervorheben möchte ich die früheren Koordinatorin Frau Dr. Gabriele Blum-Oehler sowie Ihrer Nachfolgerin Frau Dr. Irina Pleines-Meinhold, welche mir alle Fragen rund um die Promotion beantworten konnten. Insbesondere die finanzielle Unterstützung durch die Reisestipendien der GSLs und die informelle Unterstützung in Form von Workshops und des Mentoring-Programms stellten für mich eine wertvolle Ressource dar.

Daneben möchte ich allen Kooperationspartnern für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit danken. Ihr Input zu den Projekten half, Schwierigkeiten rechtzeitig zu erkennen und umschiffen zu können. Auch trugen ihre wertvollen Rückmeldungen und Anmerkungen zu den Manuskripten wesentlich dazu bei, diese erfolgreich zu publizieren. Insbesondere seien an dieser Stelle Prof.-in. Jacqueline Müller-Nordhorn, Dr. Martin. Meyer und Prof. Manfred Wildner vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Frau Anna Grau und Herr Udo Selig (Datenmanagement am IKE-B), Dr. Sebastian Rauch sowie Prof. Jürgen Rauh vom Institut für Geographie und Geologie der Uni Würzburg für ihren Einsatz hervorzuheben. Sehr dankbar bin ich Frau PD Dr. Tanja Schläiß und Herrn Prof. Achim Wöckel für ihren stetigen und fundierten klinischen Rat zu allen meinen Fragen zum Thema Brustkrebs. Frau Manuela Bernreiter und Frau Steffi Jírũ-Hillmann danke ich herzlich für ihre wertvollen Anmerkungen.

Meinen Eltern danke ich für Geduld und Zusprüche während der Dissertation. Julia Wildfeuer gilt mein Dank für die stetigen Ermutigungen.

Curriculum Vitae

Affidativ

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs in einer überwiegend ländlich geprägten Region“ eigenständig, d. h. insbesondere selbstständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsbetreuers angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu habe.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

.....
(Stephanie Stangl)

Würzburg, den

Declaration of authorship

I hereby confirm that my thesis entitled “Provision of breast cancer care in a mainly rural area” is the results of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

.....
(Stephanie Stangl)

Würzburg, den