

Disease Management Programm

Brustkrebs

der BARMER GEK

in der Region Bremen

Evaluationsbericht zum 30.09.2012

Berichtszeitraum 2. Halbjahr 2004 - 1. Halbjahr 2011

BARMER
GEK die gesund
experten

Impressum

Ergebnisbericht zum Disease Management Programm
Brustkrebs zum 30.09.2012

Herausgeber

BARMER GEK

Redaktion

MNC-Medical Netcare GmbH

Autoren

Dr. Christof Münscher,
Frank Potthoff,
Alexandra Berendes,
Wolfgang Weber,
Thorsten Ruth

Anschrift

MNC-Medical Netcare GmbH
Mendelstraße 11
48149 Münster
Telefon: 0251 980 1830
Telefax: 0251 980 1839
mailto: dmpeva@m-nc.de

Geschäftsführung MNC-Medical Netcare GmbH

Frank Potthoff
Dr. Christof Münscher

Münster, 30.09.2012

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
A. Methode	5
Datenherkunft	5
Klassifikation der Tumorstadien	5
Bildung von Auswertungsgruppen	8
B. Ergebnisse der DMP-Evaluation	8
Patienten, Teilnehmerzahl und Beobachtungszeit	8
Tumorstadien, Nodalstatus und Metastasierung	10
Evaluation der Therapiemaßnahmen	13
Kumulierte Raten nach Kaplan-Meier	19
Ökonomie	20
Lebensqualitätsbefragung	20
C. Glossar	21
D. Literatur	22

Einleitung

Disease Management Programme (DMP) werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen seit dem Jahr 2003 für Patienten mit den chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Brustkrebs, Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) angeboten. Der § 137f des SGB V sieht eine standardisierte wissenschaftliche Auswertung der DMP vor, deren Konzeption in regelmäßig zu überarbeitenden Evaluationskriterien festgelegt und publiziert wird.

Ein den Evaluationskriterien entsprechender Evaluationsbericht wurde bereits in elektronischer Form von der BARMER GEK an das Bundesversicherungsamt (BVA) übermittelt.

Der hier vorliegende Bericht fasst die wesentlichen Ergebnisse der Teilnehmerinnen an einem DMP Brustkrebs der BARMER GEK in der Region Bremen für den Zeitraum seit Einführung des Programms bis zum 30.06.2011 zusammen.

„Beim Brustkrebs handelt es sich um eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung. Dies umfasst auch das ductale in situ Karzinom (DCIS), das noch nicht infiltrierend in das umgebende Gewebe wächst.“¹ Brustkrebs stellt in Deutschland eine der häufigsten Krebsarten dar. Jährlich erkranken rund 72.000 Frauen an Brustkrebs, nicht eingeschlossen die rund 6.500 in situ Tumore.² Pro Jahr versterben etwa 17.500 Frauen an dieser Krebsart, so dass Brustkrebs bei Frauen mit 17,4% die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland darstellt.³ Das mittlere Erkrankungsalter lag 2009 nach Angaben des epidemiologischen Krebsregisters NRW bei 64 Jahren,⁴ die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebspatientinnen beträgt nach den Daten des Robert-Koch-Institutes über alle Stadien betrachtet ca. 86%.⁵

Im Rahmen der DMP soll ein strukturierter und koordinierter Behandlungsprozess in Gang gesetzt werden, der die Koordination der Behandlungsverläufe im ambulanten und stationären Bereich verbessert, um so Folgekomplikationen frühzeitig zu erkennen und insbesondere die Lebensqualität und Lebenserwartung der betroffenen Patientinnen zu optimieren. Hierzu sollen Patientinnen nach dem aktuell verfügbaren Stand medizinischen Wissens behandelt werden.

Die DMP-Richtlinie des G-BA geht in Teil B Ziffer I auf die Behandlung des Brustkrebses nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors ein.⁶ Unter Punkt 1.3 beschreibt die DMP-Richtlinie zu Brustkrebs die durchzuführenden Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie, unter 1.4 die Therapie des Brustkrebses und unter Punkt 1.5 die Nachsorge. Weiterhin werden Diagnostik und Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung (1.6), Palliativ- und Schmerztherapie (1.7) sowie Rehabilitation (1.8) und Kooperation der Versorgungssektoren (1.9) definiert. Nummer 5 der Ziffer I Teil B der DMP-Richtlinie definiert die Dokumentationsparameter, die für die Qualitätssicherung erhoben werden. Diese bilden gleichzeitig die Grundlage der für die Evaluation zur Verfügung stehenden Datenbasis.

¹ Vgl. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (DMP-RL), 1.1 Definition des Brustkrebses, S. 4.

² S. Robert Koch Institut (2012), S. 64.

³ Vgl. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011). Qualitätssicherungsbericht 2010, S. 28.

⁴ Epidemiologisches Krebsregister NRW (2011), S. 68.

⁵ S. Robert Koch Institut (2012), S. 64.

⁶ Vgl. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (DMP-RL), S. 4.

Die vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Evaluationskriterien orientieren sich in ihren Anforderungen an den in der DMP-Richtlinie zu Brustkrebs gegebenen Qualitätsmerkmalen der DMP-Betreuung und berücksichtigen gleichzeitig die in Nummer 5 der Richtlinie zu Brustkrebs definierte Datengrundlage.

A. Methode

Datenherkunft

Die der Evaluation zugrunde liegenden Daten entstammen unterschiedlichen Quellen und wurden bei der Medical Netcare GmbH (MNC) über ein pseudonymisiertes Zuordnungsverfahren auf Patientenebene zusammengeführt. MNC erhielt zu definierten Zeitpunkten in halbjährlichem Abstand die streng pseudonymisierten Daten aus der im DMP verpflichtenden Dokumentation der klinischen Behandlungsergebnisse von den behandelnden Ärzten sowie die ebenfalls streng pseudonymisierten Daten zu den Behandlungskosten und den weiteren Patientenmerkmalen von der BARMER GEK. Die strenge Pseudonymisierung verhindert einen Rückschluss auf einzelne Versicherte.

Klassifikation der Tumorstadien

Zur einheitlichen Kennzeichnung der Ausbreitung der Erkrankung wird meist die TNM-Klassifikation (*TNM Classification of Malignant Tumours* oder kurz *TNM staging system*) als Stadieneinteilung von malignen Tumoren herangezogen. Sie wurde ursprünglich von dem Franzosen Pierre Denoix in den Jahren 1943 bis 1952 entwickelt und wird seit 1950 von der *Union internationale contre le cancer (UICC)* weitergeführt.⁷ Die Klassifikation hat sich in vielen Ländern durchgesetzt und wird unter anderem von Krebsregistern herangezogen. Basierend auf statistischen Untersuchungen, lässt sie Aussagen über das voraussichtliche Verhalten von Tumorerkrankungen zu.

TNM ist eine Abkürzung für

- T** = Tumor: Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors
- N** = Nodes: Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen
- M** = Metastasen: Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

Die bei Einschreibung in das DMP Brustkrebs von den behandelnden Ärzten ausgefüllten Erstdokumentationen geben Aufschluss über die postoperative Stadieneinteilung der entfernten Tumore entsprechend dem pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befund. Hierbei wird der entfernte Primärtumor nach international standardisierten Schemata hinsichtlich seiner räumlichen Ausdehnung beschrieben. Die S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2008) teilt die Tumorstadien in folgende T-Klassifikation ein:⁸

⁷ Vgl. cancerstaging.blogspot.de: Introduction.

⁸ S. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hg., 2008), S. 207.

Tumorgroße: T-Klassifikation

Tx	Primärtumor kann nicht untersucht werden.
T0	Kein Anzeichen für einen Primärtumor. Das Stadium wird aber auch verwendet, wenn der Primärtumor unbekannt ist.
Tis	Tumoren, welche die Basalmembran noch nicht infiltriert haben. Ihre Prognose ist im Allgemeinen günstig.
T1	Tumor max. 2 cm im Durchmesser,
T1a	größer 0,1 mm bis max. 0,5 mm im größten Durchmesser,
T1b	größer 0,5 mm bis max. 1 cm im größten Durchmesser,
T1c	größer 1 cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser,
T2	Tumor größer als 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser,
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser,
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut,
T4a	Befall der Thoraxwand,
T4b	Ödem, Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut,
T4c	Vorliegen von T4a und T4b,
T4d	Inflammatorisches Karzinom.

Lymphknotenstatus: N-Klassifikation

Der Lymphknotenstatus „N“ beschreibt das Vorhandensein bzw. das Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen.

N0	Keine Anzeichen für Lymphknotenbefall.
N1, 2 oder 3	Zunehmender Lymphknotenbefall, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Einteilung z. B. nach ipsi- oder kontralateralem Befall und Beweglichkeit, sowie Lokalisation in Relation zum Primärtumor.
Nx	Keine Aussagen über Lymphknotenbefall möglich.

Da die Entdeckung von Lymphknotenbefall davon abhängt, wie intensiv nach dem Befall gesucht wird, muss in der Regel je nach Organsystem eine Mindestanzahl von Lymphknoten untersucht worden sein, um mit ausreichender Sicherheit sagen zu können, dass kein Befall in der entsprechenden Region vorliegt. Häufig wird die Angabe, wie viele Lymphknoten von wie viel untersuchten Lymphknoten befallen waren, der N-Kategorie angefügt, z. B. pN0 (0/13).

Metastasen: M-Klassifikation

Die Metastasenklassifikation „M“ bezeichnet das Vorhandensein bzw. das Fehlen von Fernmetastasen. In der Regel ist die Klassifikation nur nach einer binären Stadieneinteilung wie folgt möglich:

M0	keine Anzeichen für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die früher erlaubte Klassifikation Mx (keine Aussage über Fernmetastasen möglich) wurde in der aktuellen Version der TNM-Klassifikation gestrichen.⁹ Wenn Pathologen nicht explizit eine Fernmetastase zur Untersuchung bekommen, also M1 feststellen können, können sie keine Aussage zur Fernmetastasierung treffen und liefern z.B. nur die Aussage pT1pN0.

⁹ Vgl. www.krebsinformation.de/untersuchung/tnm.php

Die aktuelle TNM-Klassifikation: Sobin L.H., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C. (2009). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York.

UICC-Stadien

Das Fortschreiten einer Krebserkrankung wird nach den Vorgaben der UICC allgemein in 5 Stadiengruppierungen eingeteilt. Eine genaue Beschreibung jedes Stadiums hängt von der Krebsart ab. Die Einteilung berücksichtigt alle entscheidenden Merkmale der TNM-Tumorklassifizierung und versieht diese mit einer Wichtung. Dabei kann generell festgehalten werden: je höher das Stadium, desto schlechter die Prognose.

Krebs im Stadium 0: Bei einem malignen Tumor im Stadium 0 handelt es sich um ein Karzinom in situ, also einen lokal beschränkten bösartigen Tumor, der (noch) kein invasives Wachstum aufweist und daher als Frühstadium von Krebs bezeichnet wird.

Krebs im Stadium I: Ein invasiver Tumor, der sich noch auf sein Entstehungsgebiet beschränkt, jedoch schon in umliegendes Gewebe einwächst, wird als Tumor im Stadium I beschrieben. Dieses Stadium ist damit die früheste Form eines invasiven Tumors.

Krebs im Stadium II: Stadium II ist durch den zunehmenden Befall weiterer Areale des Ursprungsorgans gekennzeichnet. Auch ist der Befall von benachbarten Lymphknoten in Stadium II möglich.

Krebs im Stadium III: Der Tumor breitet sich in benachbarte Arterien, Venen und/oder Lymphknoten aus.

Krebs im Stadium IV: In Stadium IV haben sich Fernmetastasen gebildet.

Krebs im Stadium I, also kleine lokal beschränkte Tumore, ist in der Regel gut heilbar, wohingegen Tumore des Stadiums IV meist als inoperabel gelten. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die UICC-Stadieneinteilung:¹⁰

Tabelle 1: UICC-Tumorstadien

UICC-Stadium	T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II A	T0 oder T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	T0, T1 oder T2	N2	M0
	T3	N1 oder N2	M0
Stadium III B	T4	N0, N1 oder N2	M0
Stadium III C	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Rezidiv

Ein Rezidiv (von lat. recidere, „zurückfallen“) ist das Wiederauftreten einer Krankheit oder derer Symptome nach einer Behandlung, die zeitweilig erfolgreich war. Beim Mammakarzinom kann ein Rezidiv durch eine unvollständige Entfernung des Tumors verursacht werden. Ein Rezidiv tritt lokal oder lokoregionär wieder an derselben Stelle auf oder in Form von Metastasen, wenn Tumorzellen mit der Lymphflüssigkeit oder dem Blutstrom an andere Stellen des Körpers gelangt sind. Wer in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung eines Tumors kein Rezidiv erfährt, gilt nach allgemeiner Norm als geheilt. Einige Tumore können aber auch nach längerer Zeit ein Rezidiv ausbilden.

¹⁰ S. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hg., 2008), S. 299.

Bildung von Auswertungsgruppen:

Für die wissenschaftliche Evaluation wurden vom BVA folgende Auswertungsgruppen definiert, für welche der Behandlungserfolg im DMP zu ermitteln und darzustellen ist:

Tabelle 2: Auswertungsgruppen¹¹

Auswertungsgruppe	Definition
AG1: Patientinnen mit Primärtumor bei Einschreibung, deren Einschreibung zeitnah zur Diagnose erfolgte	Patientinnen ohne Rezidiv ¹ laut Erstdokumentation und Einschreibung weniger oder gleich 12 Wochen nach Vorliegen des histologischen Nachweises eines Primärtumors
AG2: Patientinnen mit Primärtumor bei Einschreibung, deren Einschreibung nicht zeitnah zur Diagnose erfolgte (fortgeschrittene Primärtherapie)	Patientinnen ohne Rezidiv ¹ laut Erstdokumentation und Einschreibung mehr als 12 Wochen nach Vorliegen des histologischen Nachweises eines Primärtumors
AG3: Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv bei Einschreibung	Patientinnen mit Datum des histologischen Nachweises eines lokoregionären Rezidivs laut der Erstdokumentation UND ohne Nachweis einer Fernmetastasierung
AG4: Patientinnen mit kontralateralem Brustkrebs bei Einschreibung (ab 13. RSA-ÄndV)	Patientinnen mit Datum des histologischen Nachweises eines kontralateralen Brustkrebs laut Erstdokumentation UND ohne histologischen Nachweis eines lokoregionären Rezidivs ² UND ohne histologischen Nachweis einer Fernmetastasierung
AG5: Patientinnen mit Fernmetastasierung bei Einschreibung	Patientinnen mit Datum des histologischen Nachweises einer Fernmetastasierung laut Erstdokumentation

¹d.h. ohne lokoregionäres Rezidiv UND ohne kontralateralen Tumor UND ohne Fernmetastasierung

²Ausnahme: der histologische Nachweis eines lokoregionären Rezidivs liegt länger als viereinhalb Jahre zurück

B. Ergebnisse der DMP-Evaluation

Patientinnen, Teilnehmerzahl und Beobachtungszeit

In die Auswertungen dieses Berichts flossen die Daten von insgesamt **237 eingeschriebenen Versicherten** ein, zu denen klinisch relevante Angaben (Dokumentationen) aus **981 Halbjahren** vorlagen. Da an den DMP für Brustkrebs ausschließlich weibliche Versicherte teilnehmen dürfen, waren sämtliche eingeschriebenen Versicherten Frauen (100% weiblich). Das durchschnittliche Lebensalter der Versicherten zum Zeitpunkt ihrer Einschreibung betrug **59,16 Jahre (+/- 11,91)**. **3,38%** der teilnehmenden Versicherten waren unter 35 Jahren, **47,26%** waren zwischen 35 und 59 Jahren alt und **49,37%** wiesen ein Lebensalter von 60 Jahren und mehr auf. Die **mittlere Dauer der Erkrankung** betrug **1,39 Jahre (+/- 1,31)**. Bei **33,76%** der erkrankten Patientinnen lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Programmbeitritt weniger als ein Jahr zurück. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der demografischen Merkmale aller seit Programmbeginn eingeschriebenen Versicherten.

¹¹ Evaluationskriterien Version 5.3 (2011), S. 30.

Tabelle 3: Insgesamt eingeschriebene Versicherte

	Anzahl	Anteil
Eingeschriebene Versicherte	237	100%
Alter 15 bis 34 Jahre	8	3,38%
Alter 35 bis 59 Jahre	112	47,26%
Alter 60 bis 74 Jahre	96	40,51%
Alter 75 Jahre und mehr	21	8,86%
Erkrankungsdauer < 1 Jahr	80	33,76%
Erkrankungsdauer 1 bis 2 Jahre	96	40,51%
Erkrankungsdauer 3 bis 4 Jahre	55	23,21%
Erkrankungsdauer >= 5 Jahre	6	2,53%

Die mittlere Beobachtungszeit der in diesem Bericht ausgewerteten Versicherten betrug **2,52 Jahre (+/- 1,56)**. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Anzahl der Versicherten mit ihrer unterschiedlichen Beobachtungszeit **in Halbjahren**.

Tabelle 4: Teilnehmende Versicherte und Beobachtungszeit

Eingeschriebene Versicherte mit einer Beobachtungszeit von:		
	Anzahl	Anteil
mindestens 1 Halbjahr	237	100,00%
mindestens 2 Halbjahre	210	88,61%
mindestens 3 Halbjahre	174	73,42%
mindestens 4 Halbjahre	148	62,45%
mindestens 5 Halbjahre	116	48,95%
mindestens 6 Halbjahre	96	40,51%
mindestens 7 Halbjahre	73	30,80%
mindestens 8 Halbjahre	50	21,10%
mindestens 9 Halbjahre	37	15,61%
mindestens 10 Halbjahre	26	10,97%
mindestens 11 Halbjahre	15	6,33%
mindestens 12 Halbjahre	5	2,11%
mindestens 13 Halbjahre	4	1,69%
mindestens 14 Halbjahre	4	1,69%

Zum **30.06.2011** nahmen noch insgesamt **87 Versicherte** an dem DMP teil (**36,71% aller Teilnehmerinnen**), d.h. zum Ende der Beobachtungszeit waren insgesamt **150 Versicherte** ausgeschieden. Dies entspricht einem Anteil von **63,29% [57,15;69,43]**. Die Tabelle 5 zeigt die Verteilung der demografischen Merkmale aller am 30.06.2011 noch eingeschriebenen Versicherten.

Tabelle 5: Teilnehmende Versicherte am 30.06.2011

	Anzahl	Anteil
Eingeschriebene Versicherte	87	36,71%
Alter 15 bis 34 Jahre	5	5,75%
Alter 35 bis 59 Jahre	39	44,83%
Alter 60 bis 74 Jahre	36	41,38%
Alter 75 Jahre und mehr	7	8,05%
Erkrankungsdauer < 1 Jahr	43	49,43%
Erkrankungsdauer 1 bis 2 Jahre	29	33,33%
Erkrankungsdauer 3 bis 4 Jahre	15	17,24%
Erkrankungsdauer >= 5 Jahre	0	0,00%

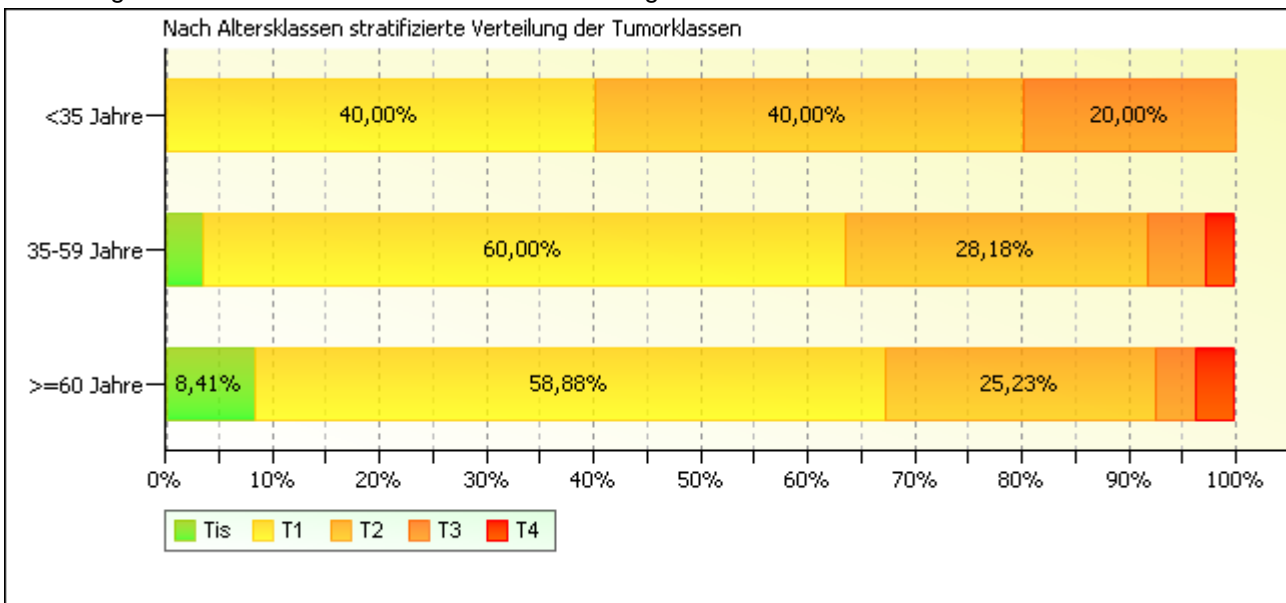
Tumorstadien, Nodalstatus und Metastasierung

Die Tumorgroße ist ein wichtiger Faktor für die Prognose des Verlaufs der Brustkrebserkrankung. Gemäß amerikanischer Registerdaten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Brusttumoren mit einer Größe von maximal einem Zentimeter im größten Durchmesser annähernd 99%. Bei Tumorgroßen zwischen einem und drei Zentimetern im größten Durchmesser beträgt sie immer noch 89% und bei Größen zwischen drei und fünf Zentimetern leben noch 86% der Patientinnen fünf Jahre nach Diagnosestellung.¹²

Insgesamt **wiesen 55,27% der Patientinnen einen T1- und 25,32% einen T2-Befund auf**. Bei **7,59% der Patientinnen** wurde ein Tumor im **Stadium T3 oder T4** beobachtet. Bei insgesamt **5,49%** der Patientinnen lag ein **Carcinoma-in-situ-Befund** vor. Das **Durchschnittsalter betrug bei T1-Befund 59,60 Jahre (+/- 11,10), bei T2-Befund 58,10 Jahre (+/- 12,04), bei T3-Befund 56,64 Jahre (+/- 14,73) und 62,00 Jahre (+/- 10,46) bei einem T4-Befund**. Die Abbildung 1 zeigt eine nach Altersklassen stratifizierte Darstellung der Tumorklassen. Die Patientinnen waren durchschnittlich seit 1,47 Jahren (+/- 1,31) bei T1-Befund und 1,45 Jahren (+/- 1,42) bei T2-Befund erkrankt (Tabelle 6).

¹² Vgl. Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER, zitiert nach: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011). Qualitätssicherungsbericht 2010, S. 30.

Abbildung 1: Nach Altersklassen stratifizierte Verteilung der Tumorklassen



Beim Brustkrebs kommt der Bestimmung des Nodalstatus ein wichtiger Stellenwert zu, da er als prognostischer Faktor und als Parameter zur Abschätzung der Rezidivgefährdung betrachtet wird. Anhand der Beurteilung des Nodalstatus erfolgt dementsprechend die Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Systemtherapie. Der Befall von axillären Lymphknoten wird hinsichtlich der Lokalisation und der Zahl betroffener Lymphknoten beschrieben. **Bei 65,82% der Patientinnen lag kein Hinweis auf einen Lymphknotenbefall vor.**

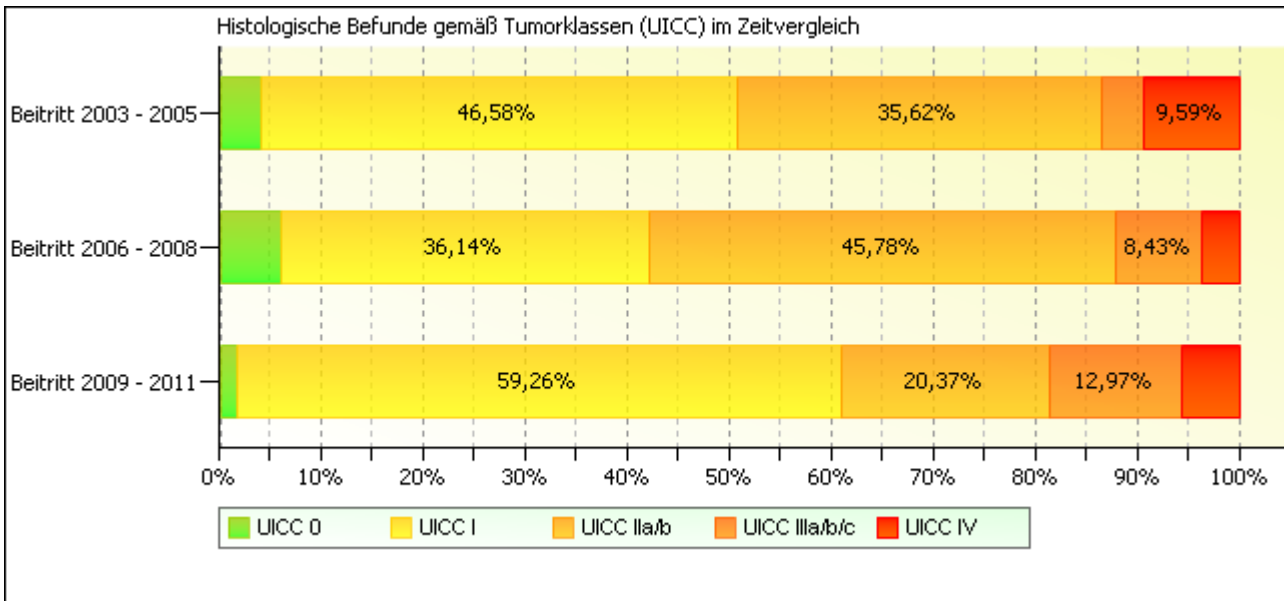
Ebenso ist die Beschreibung der Metastasierung entscheidend für die Prognose. Bei insgesamt **83,12% der Patientinnen wurden bei Einschreibung keine Fernmetastasen (UICC-Stadium < IV) diagnostiziert.** Gemäß der **UICC-Einteilung** war bei **3,80% der Brustkrebspatientinnen ein Tumor im Stadium 0** klassifiziert. Bei **40,51%** der Patientinnen wurde ein invasiver Tumor diagnostiziert, der sich noch auf sein Entstehungsgebiet beschränkte (**Stadium I**). Bei **31,64%** der eingeschriebenen Versicherten hatte der Tumor bereits mehrere Areale des Ursprungsorgans befallen (**Stadium II**), während sich bei **12,66%** der Patientinnen der Tumor bereits in benachbarte Arterien, Venen und/oder Lymphknoten ausgebreitet hatte (**Stadium III**) **oder** bereits andere Organe befallen hatte (Fernmetastasen, **Stadium IV**). Die Abbildung 2 zeigt die Veränderung hinsichtlich der Verteilung der UICC-Tumorklassen beim Erstbefund in den Kalenderjahren 2003 bis 2005, 2006 bis 2008 und 2009 bis 2011.

Tabelle 6: Ergebnisse zu den Tumorstadien

Ergebnisse zu den Tumorstadien		Anzahl/Anteil		Alter (Jahre)		Erkrankungsdauer (Jahre)	
		Anzahl	Anteil	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Auswertungsgruppe	AG1 *	55	23,21%	58,31	12,36	0,18	0,39
	AG2 *	146	61,60%	58,99	11,75	1,90	1,26
	AG3 *	18	7,59%	62,89	12,67	1,00	0,75
	AG4 *	5	2,11%	57,20	9,63	0,85	1,26
	AG5 *	13	5,49%	60,23	12,21	2,23	1,56
	nicht zuordenbar	0	0,00%	-	-	-	-
Tumorgröße	Tis	13	5,49%	62,62	11,77	0,91	0,96
	T1	131	55,27%	59,60	11,10	1,47	1,31
	T2	60	25,32%	58,10	12,04	1,45	1,42
	T3	11	4,64%	56,64	14,73	1,22	0,96
	T4	7	2,95%	62,00	10,46	2,37	1,31
	andere	15	6,33%	-	-	-	-
Lymphknotenbefall	N0	156	65,82%	59,24	11,57	1,39	1,30
	N1	42	17,72%	58,07	10,62	1,58	1,27
	N2	10	4,22%	54,70	10,99	1,96	1,32
	N3	9	3,80%	64,89	10,87	1,16	1,22
	andere	20	8,44%	-	-	-	-
Metastasen	Nein (M0)	211	89,03%	58,95	11,83	1,43	1,29
	Ja (M1)	14	5,91%	60,36	12,97	1,83	1,60
	keine Angabe	12	5,06%	-	-	-	-
UICC-Stadien	Stadium 0	9	3,80%	63,11	11,95	1,07	0,66
	Stadium I	96	40,51%	59,27	11,37	1,36	1,31
	Stadium II A	53	22,36%	57,85	10,69	1,67	1,32
	Stadium II B	22	9,28%	57,91	11,33	1,46	1,31
	Stadium III A	7	2,95%	53,00	12,90	1,25	1,34
	Stadium III B	3	1,27%	63,67	15,95	1,88	1,41
	Stadium III C	7	2,95%	62,57	11,24	1,26	1,29
	Stadium IV	13	5,49%	61,31	12,98	2,00	1,56
	nicht zuordenbar	27	11,39%	-	-	-	-

* Auswertungsgruppen s. Tabelle 2

Abbildung 2: Histologische Befunde gemäß Tumorklassen (UICC) im Zeitvergleich



Evaluation der Therapiemaßnahmen

Die Therapie des Brustkrebses im Rahmen der Disease Management Programme soll nach individueller Risikoabschätzung und unter Berücksichtigung der medizinisch relevanten Befunde sowie der gesundheits- und krankheitsbezogenen Begleitumstände und der Lebensqualität erfolgen. Damit die Evaluation diesen Anforderungen einer individuellen Therapieanpassung gerecht wird, sehen die Evaluationskriterien die Bildung der in Tabelle 2 beschriebenen Auswertungsgruppen vor. Da Prognose und Therapieerfolg wesentlich vom Progressionsstadium der Erkrankung sowie vom Zeitpunkt der Entdeckung des Primärtumors abhängen, wurden die folgenden Auswertungen beschränkt auf Patientinnen der Auswertungsgruppe 1 (AG1). Dabei handelte es sich um alle Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Einschreibung noch kein Rezidiv, kein kontralateraler Tumor und noch keine Fernmetastasen diagnostiziert waren und deren Einschreibung in das Programm „zeitnah“ innerhalb von 12 Wochen nach histologischem Nachweis eines Primärtumors erfolgte (AG1 Primärtherapie im Frühstadium).

Entnahme einer Lymphknotenbiopsie: Mit Hilfe einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie kann abgeschätzt werden, ob ein Lymphknotenbefall vorliegt. Wesentliches Ziel dieser Biopsie ist es, mit ausreichender Sicherheit Auskunft über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zu erhalten und durch geeignete Maßnahmen die postoperative Morbidität zu senken. **Bei Patientinnen, deren Einschreibung zeitnah zur Stellung der Primärdiagnose erfolgte, wurde in 47,27% der Fälle eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt** (Tabelle 7). Da die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erst seit der 2006 modifizierten Dokumentation erfasst werden konnte, erfolgt die Auswertung erst ab dem Jahr 2006. Auf eine Zeitreihendarstellung wird daher verzichtet.

Lymphknotendektomie: Der Befall von axillären Lymphknoten wird entsprechend der Lokalisation und der Zahl betroffener Lymphknoten beschrieben. Diese beruht wesentlich auf der Entfernung und Untersuchung von mindestens sechs der unteren axillären Lymphknoten (Axilläre Lymphonodektomie - Level I). Die Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus der mittleren Axilla wird als Level II bezeichnet. Hinsichtlich der Lymphknotenentfernung wird im Rahmen der DMP-Behandlung eine möglichst großzügige Entfernung von zehn und mehr Lymphknoten empfohlen, sofern kein negativer Sentinel-Lymphknoten-Befund vorausgeht. **Der Patientinnenanteil mit einer Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten auf der Basis aller Lymphknotendektomien bei Patientinnen mit einer gestellten Diagnose im Frühstadium (AG 1) lag bei 78,95%** (Tabelle 7). Die prozentualen Anteile an Patientinnen der AG1 mit und ohne Level II-Dektomien zwischen 2003 und 2011 sind in Abbildung 3 dargestellt.

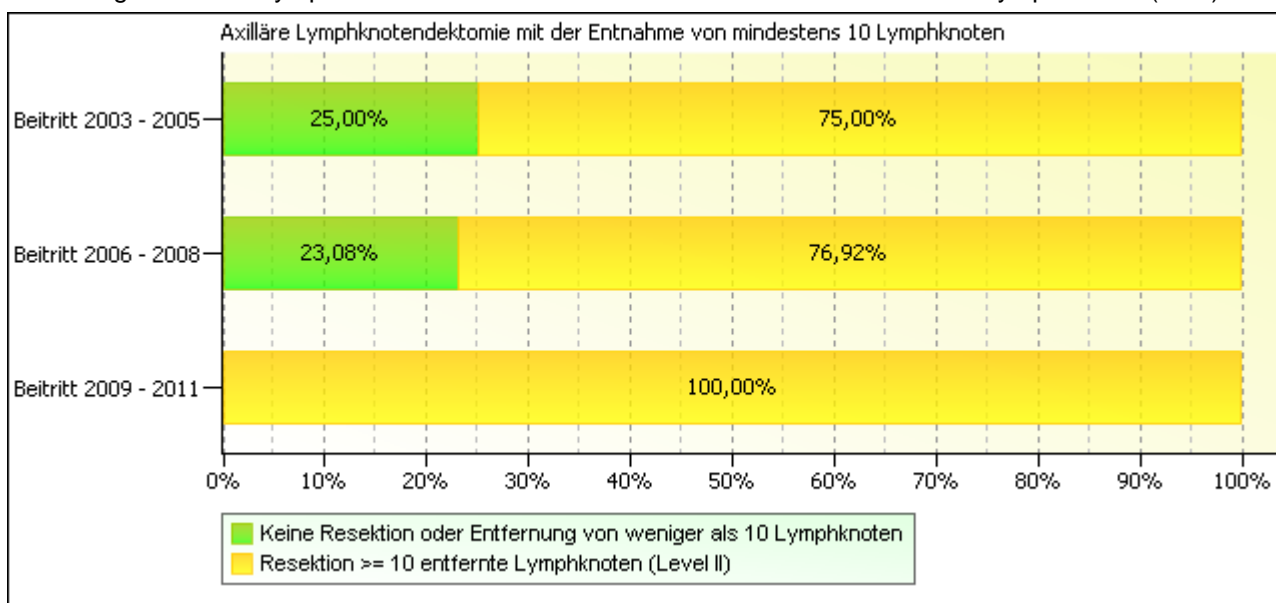
Tabelle 7: Lymphknotenbiopsie und -dektomie bei Patientinnen der AG1

Lymphknotenbiopsie und -dektomie AG1	Anzahl/Anteil	
	Anzahl	Anteil
Patientinnen der AG1	55	23,21% (Anteil an gesamt)
mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie*	26	47,27% (Anteil an AG1)
davon negative Biopsieprobe	8	30,77% (Anteil an Zeile 2)
Axilläre Lymphonodektomie gesamt	19	34,55% (Anteil an AG1)
Axilläre Lymphonodektomie im Level II**	15	78,95% (Anteil an Zeile 4)

* Grundgesamtheit: sämtliche in das DMP eingeschriebene Brustkrebspatientinnen der Auswertungsgruppe 1 (AG1 = Patientinnen mit Primärtumor bei Einschreibung, deren Einschreibung zeitnah zur Diagnose erfolgte)

** Entfernung von ≥ 10 Lymphknoten nach axillärer Lymphonodektomie, Grundgesamtheit: Patientinnen der AG1, bei denen eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde

Abbildung 3: Axilläre Lymphknotendektomie mit der Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten (AG1)

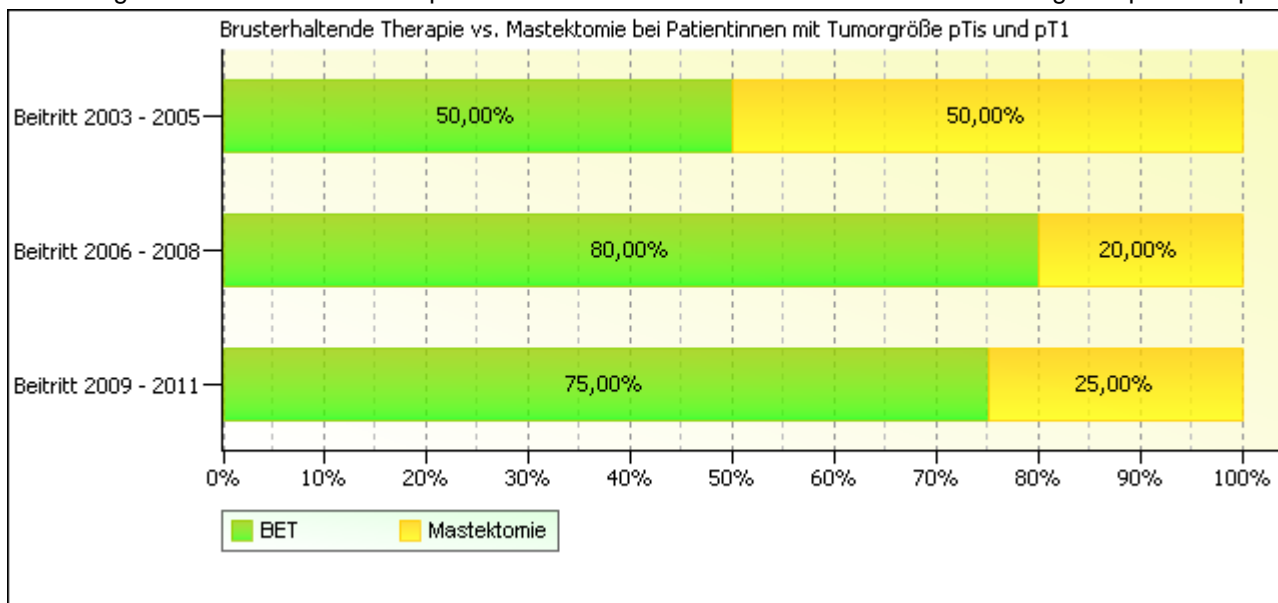


Brusterhaltende Therapie: Die operative Therapie des Brustkrebses ist stadienabhängig. Sie kann sowohl organerhaltend als auch durch Entfernung der gesamten Brust erfolgen. Die brusterhaltende Operation sollte - unter Berücksichtigung der Kontraindikation - die bevorzugte Operationsmethode sein. Der angemessene Anteil der brusterhaltenden Therapie (BET) ist daher auch ein Qualitätsziel innerhalb des DMP Brustkrebs. Ca. 70% bis 80% der frühzeitig diagnostizierten Fälle in den Tumorstadien pTis und pT1 können derzeit brusterhaltend operiert werden.¹³

Für die Evaluation der Disease-Management-Programme wurde daher der **Anteil brusterhaltender Therapie bei Patientinnen der AG1 mit Tumorgrößen in den Stadien pTis und pT1 ermittelt: 74,07%** dieser Patientinnen erhielten eine brusterhaltende Therapie (BET). Das Lebensalter dieser Patientinnen mit BET betrug 58,10 Jahre (+/- 12,08). Die Abbildung 4 zeigt die Veränderung hinsichtlich des Verhältnisses brusterhaltender Therapie zur Mastektomie in den Jahren 2003 bis 2011.

¹³ S. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011). Qualitätssicherungsbericht 2010, S. 32.

Abbildung 4: Brusterhaltende Therapie vs. Mastektomie bei AG1-Patientinnen mit TumorgroÙe pTis und pT1



Strahlentherapie: Die Prognose der Patientinnen hinsichtlich rezidivfreien Überlebens nach brusterhaltenden Maßnahmen verbessert sich nachweislich durch strahlentherapeutische Maßnahmen. Daher zählt die Bestrahlung des Brustdrüsenkörpers bei brusterhaltendem Vorgehen – bei ausgedehntem Lymphknotenbefall auch eine Bestrahlung der Thoraxwand und der Lymphflussgebiete – zur üblichen klinischen Praxis.¹⁴

Die Evaluationskriterien sehen Auswertungen der Häufigkeit strahlentherapeutischer Ansätze in verschiedenen Tumorstadien vor. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Strahlentherapie innerhalb von 18 Monaten nach Einschreibung. Die Abbildung 5 zeigt die Veränderung in der strahlentherapeutischen Nachsorge im Zeitverlauf.

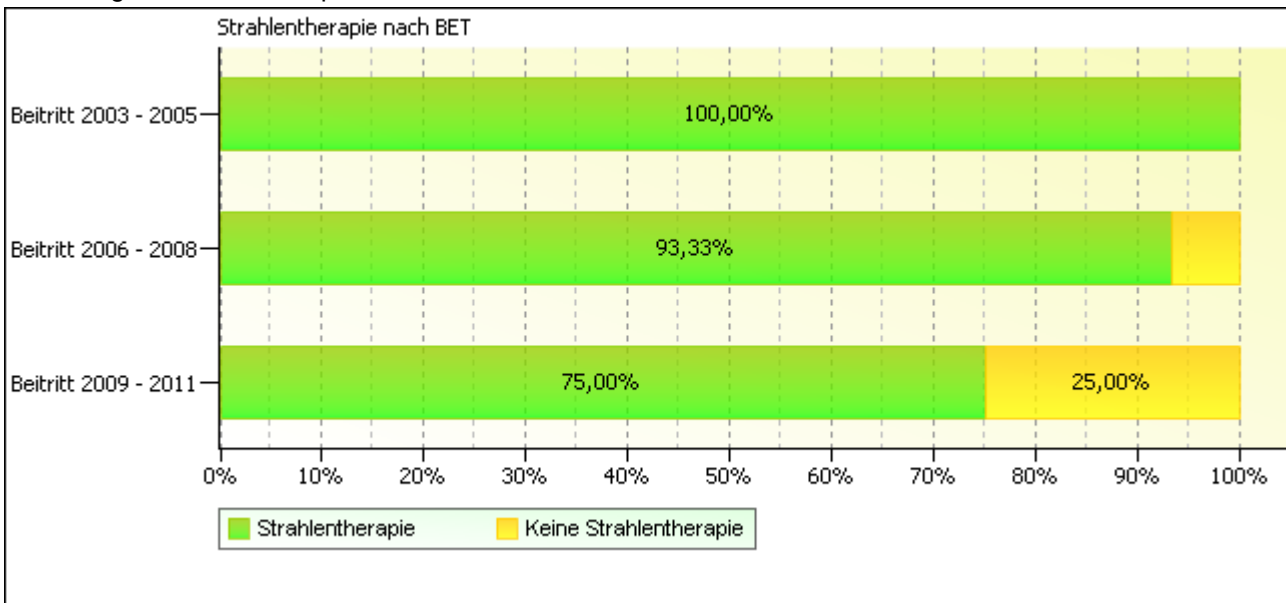
Tabelle 8: Strahlentherapie bei Patientinnen der AG1

Strahlentherapie	Anzahl/Anteil		Alter (Jahre)	
	Anzahl	Anteil	Mittelwert	SD
Patientinnen mit BET	26	47,27%*	57,23	11,05
davon mit Strahlentherapie	23	88,46%	57,17	11,45

* Anteil an AG1

¹⁴ S. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011). Qualitätssicherungsbericht 2010, S. 34.

Abbildung 5: Strahlentherapie innerhalb von 18 Monaten nach BET



Im Falle fortgeschrittener Tumorstadien wurde der Anteil strahlentherapeutischer Maßnahmen innerhalb von 18 Monaten nach einer Mastektomie untersucht. **Bei 100,00% aller Patientinnen der AG1 mit einem Tumor der Stadien pT3 oder pT4 und nachfolgender Mastektomie erfolgte eine Strahlentherapie als therapeutische Maßnahme in der 18-monatigen Nachsorge.** Bei jüngeren Patientinnen der AG1 (Alter unter 35 Jahre) lag der Anteil bei 0,00%, bei älteren Patientinnen im Alter von 60 Jahren und mehr bei 50,00%. **Die Strahlentherapie nach Mastektomie in Verbindung mit einer R1/R2-Lymphknotenresektion wurde bei 0,00% aller Patientinnen der AG1 durchgeführt.**

Sofern nach Mastektomie und axillärer Lymphonodektomie mehr als 3 befallene Lymphknoten entfernt wurden, erfolgte die Strahlentherapie in 50,00% aller Fälle. Die Tabelle 9 gibt einen Überblick über die strahlentherapeutische Nachsorge innerhalb von 18 Monaten, Abbildungen 6 bis 8 zeigen die entsprechende graphische Darstellung im Vergleich der Beitritts-Zeitintervalle 2003 bis 2005, 2006 bis 2008 und 2009 bis 2011.

Tabelle 9: Strahlentherapie nach Mastektomie bei Patientinnen der AG1

Strahlentherapie nach Mastektomie	Anzahl/Anteil		Alter (Jahre)	
	Anzahl	Anteil	Mittelwert	SD
Patientinnen nach Mastektomie mit Tumorgröße pT3/pT4	2	3,64%*	63,00	19,80
davon Strahlentherapie erhalten	2	100,00%	63,00	19,80
Patientinnen nach Mastektomie mit R1/R2-Resektion	1	1,82%*	58,00	58,00
davon Strahlentherapie erhalten	0	0,00%	-	-
Patientinnen nach Mastektomie und Resektion von mehr als 3 Lymphknoten	2	3,64%*	55,50	9,19
davon Strahlentherapie erhalten	1	50,00%	49,00	49,00

* Anteil an AG1

Abbildung 6: Strahlentherapie nach Mastektomie bei TumorgroÙe pT3 oder pT4

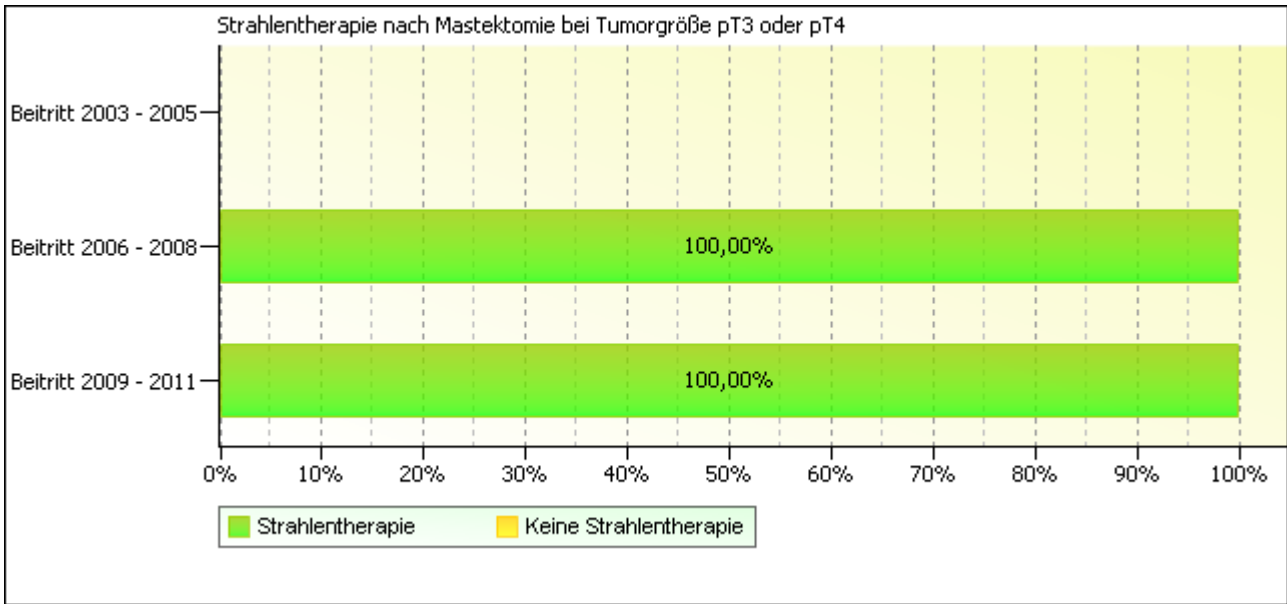


Abbildung 7: Strahlentherapie nach Mastektomie und R1/R2-Resektion

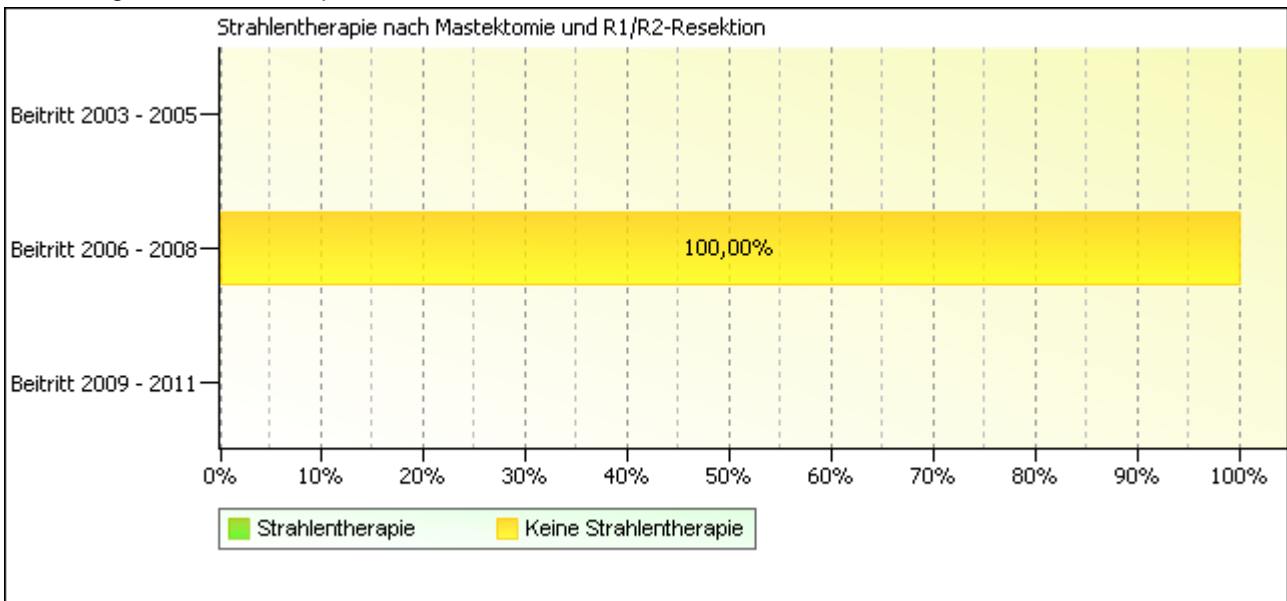
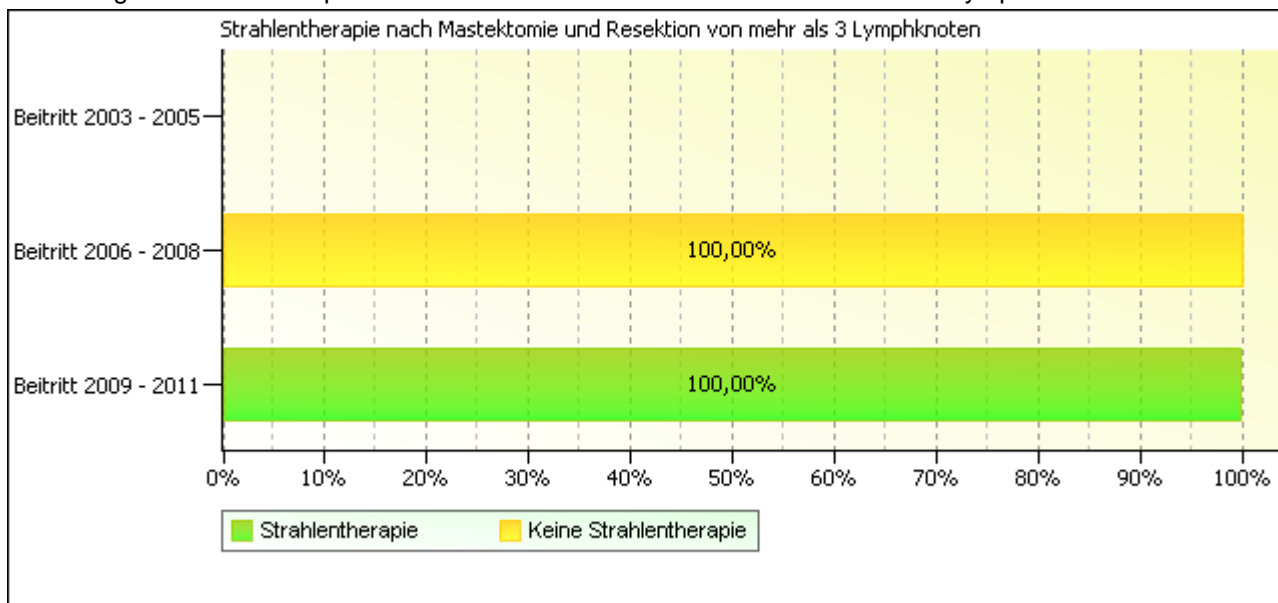


Abbildung 8: Strahlentherapie nach Mastektomie und Resektion von mehr als 3 Lymphknoten



Chemotherapie: Die Chemotherapie ist eine medikamentöse Therapie von Krebserkrankungen (antineoplastische Chemotherapie). Bei der Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen nutzen die meisten Medikamente (Zytostatika, ugs. „Zellgifte“) die schnelle Teilungsfähigkeit der Tumorzellen aus, da diese empfindlicher als gesunde Zellen auf Störungen der Zellteilung reagieren. Sie kann unter heilenden, adjuvanten oder palliativen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Allerdings wirken Zytostatika auch auf gesunde Zellen mit ähnlich guter Teilungsfähigkeit, wodurch sich Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Durchfall einstellen können. Bei der Entscheidung für eine Chemotherapie sind daher neben der Prognose für den Krankheitsverlauf auch die Einbußen auf die Lebensqualität zu berücksichtigen.

Bei der Therapie des Brustkrebses kann auf eine adjuvante Chemotherapie in den Fällen verzichtet werden, in denen ein relativ niedriges Rezidivrisiko besteht. Zur Gruppe der Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko zählen alle Frauen der AG1, die 35 Jahre oder älter sind, deren Tumor bei Entfernung höchstens 2 cm groß und rezeptorpositiv (ER+ und/oder PR+) ist sowie ein histopathologisches hochdifferenziertes Grading 1 aufweist. Ferner sollte kein Lymphknotenbefall im Bereich der Axilla nachweisbar sein (nodalnegativ). Die Evaluationskriterien sehen eine Auswertung der Chemotherapie bei dieser Patientinnengruppe mit niedrigem Rezidivrisiko vor (Tabelle 10).¹⁵

Tabelle 10: Keine Chemotherapie bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko

Keine Chemotherapie	Anzahl/Anteil		Alter (Jahre)	
	Anzahl	Anteil	Mittelwert	SD
Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko ¹	3	5,45%*	58,33	17,95
davon ohne Chemotherapie	3	100,00%	58,33	17,95

* Anteil an AG1

¹ Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Frauen, für die alle folgenden Merkmale gleichzeitig zutreffen: Alter größer gleich 35 Jahre, Karzinom kleiner gleich 2 cm, hochdifferenziert (Grading G1), rezeptorpositiv (ER+ und/ oder PR+) sowie nodalnegativ.

¹⁵ Vgl. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011), S. 34, sowie Evaluationskriterien 5.3 des BVA, S. 33.

Kumulierte Raten nach Kaplan-Meier

Die kumulierte Überlebensrate bezeichnet jeweils zum Ende einer definierten Beobachtungsdauer den kumulierten Prozentsatz der Patientinnen, die weiterhin noch kein bestimmtes Ereignis aufweisen und noch Programmteilnehmer sind.

Betrachtet werden wiederum die Patientinnen mit Primärtumor, differenziert nach zeitnaher und späterer Einschreibung im Verhältnis zum Vorliegen des histologischen Nachweises des Primärtumors (bis maximal 12 Wochen (AG1) oder später (AG2)). Die kumulierten Raten der AG1 werden einzeln und in Verbindung mit denen der AG2 dargestellt.

Overall Survival stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit der Patientinnen überleben. Die kumulierten ereignisfreien Erlebensraten (Disease-free Survival) weisen die Wahrscheinlichkeit für die Patientinnen aus, kein lokoregionäres Rezidiv, keinen kontralateralen Tumor und keine Metastasen zu bilden.

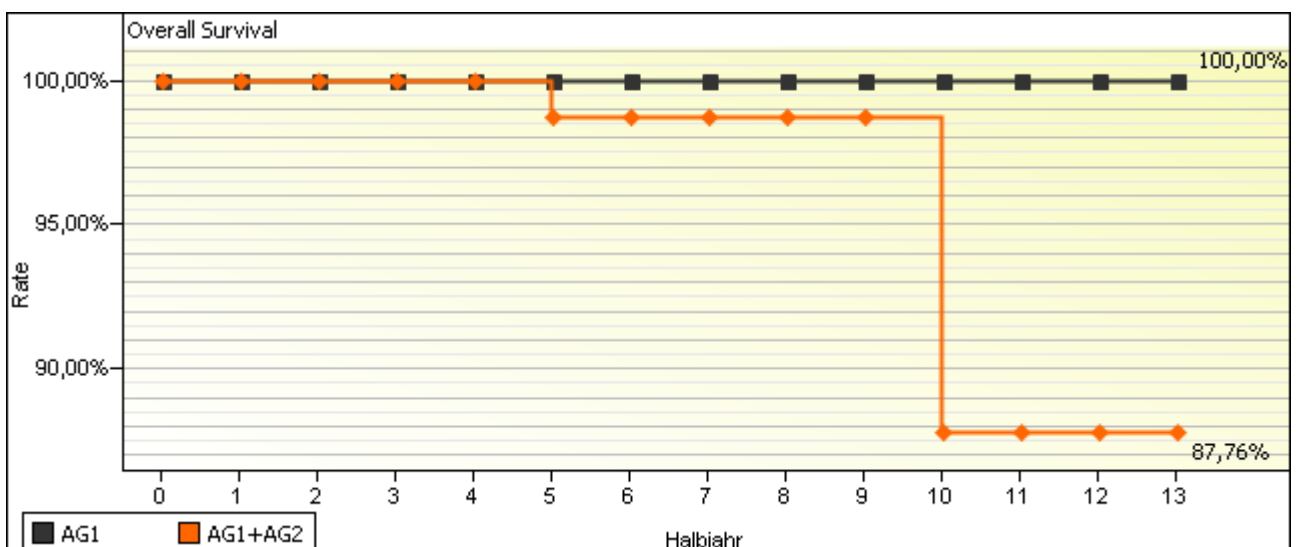
Insgesamt flossen in diese Auswertung 55 Patientinnen der AG1 und 146 Patientinnen der AG2 ein.

Die zeitnah eingeschriebenen Patientinnen der **AG1** weisen eine **absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 100,00%** und eine **rekurrenzfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 100,00%** auf. In Verbindung mit den Patientinnen der AG2 ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87,76% und eine rekurrenzfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 93,76%.

Tabelle 11: Kumulierte Überlebensraten: Overall Survival und Disease-free Survival

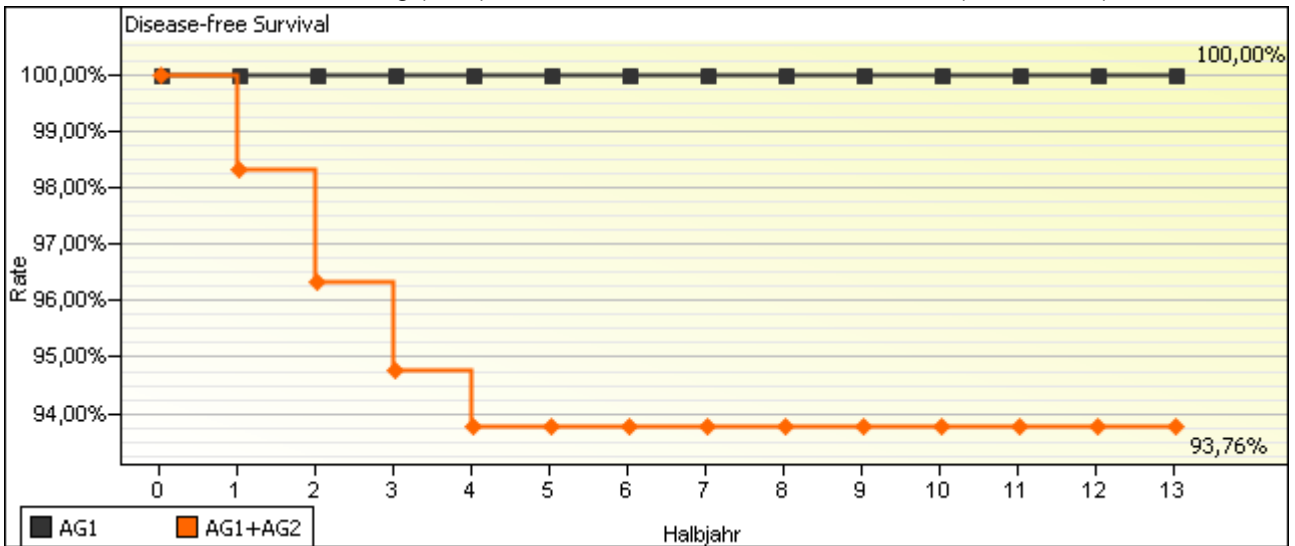
Kumulierte Überlebensraten	nach 2 Jahren Beobachtungszeit	nach 5 Jahren Beobachtungszeit
Overall Survival AG1	100,00%	100,00%
Overall Survival AG1+2	100,00%	87,76%
Disease-free Survival AG1	100,00%	100,00%
Disease-free Survival AG1+2	93,76%	93,76%

Abbildung 9: Overall Survival im Vergleich der Patientinnen mit Primärtumor und zeitnaher DMP-Einschreibung (AG1) und aller Patientinnen mit Primärtumor (AG1 + AG2)



Für den Fall, dass keine Patientin der betrachteten Gruppe mehr unter Risiko steht, endet der Graph entsprechend früher.

Abbildung 10: Disease-free Survival im Vergleich der Patientinnen mit Primärtumor und zeitnaher DMP-Einschreibung (AG1) und aller Patientinnen mit Primärtumor (AG1 + AG2)



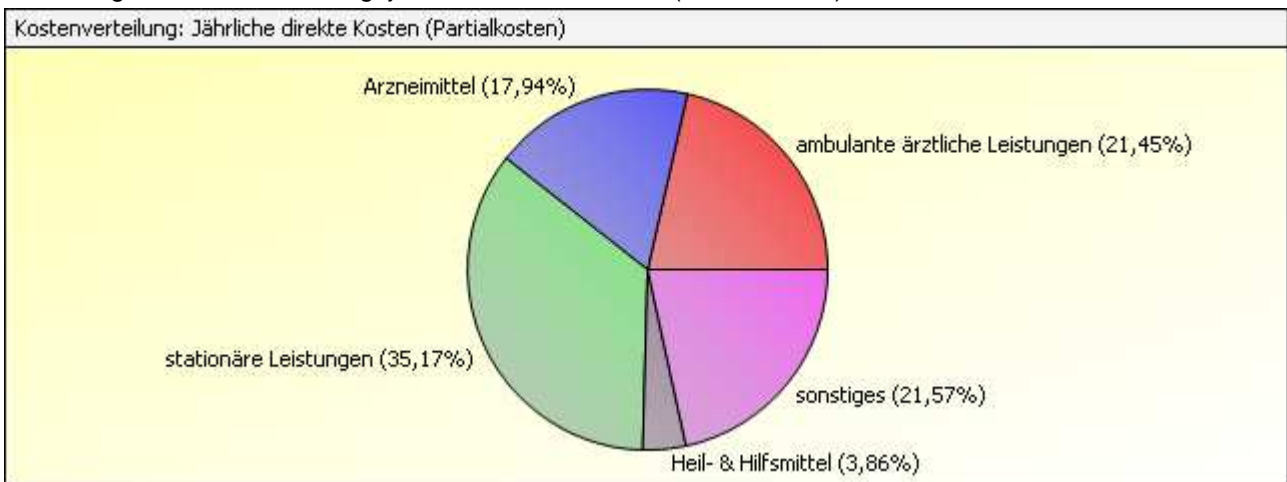
Für den Fall, dass keine Patientin der betrachteten Gruppe mehr unter Risiko steht, endet der Graph entsprechend früher.

Ökonomie

Die wissenschaftliche Evaluation umfasst auch eine Analyse der jährlichen direkten Kosten der Behandlung für eine Stichprobe von Patientinnen sowie die DMP-bezogenen Verwaltungs- und Qualitätssicherungskosten. Um die Vergleichbarkeit der DMP-spezifischen Ergebnisse zu gewährleisten, flossen in die Auswertung ausschließlich Patientinnen der AG1 ein.

Insgesamt entfielen **35,17% der jährlichen DMP-bezogenen Gesamtkosten** der BARMER GEK in der Region Bremen auf die **stationäre Versorgung**, **21,45%** auf die **ambulante Versorgung**, **17,94%** auf die **Arzneimittel**, **3,86%** auf **Heil- & Hilfsmittel** sowie **21,57%** auf **sonstige Leistungen** inklusive Krankengeld.

Abbildung 11: Kostenverteilung: jährliche direkte Kosten (Partialkosten)



Lebensqualitätsbefragung

Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl konnten keine Stichproben für die Evaluation der Lebensqualität gezogen werden.

C. Glossar

adjuvante Therapie	ergänzende oder unterstützende Therapiemaßnahmen
Allg.	Allgemein
anatomisch	körperlich
axilläre Lymphknoten	Achsellymphknoten
Basalmembran	äußere die Zelle umschließende Membran; dünne lichtmikroskopisch wahrnehmbare Membran zwischen dem Epithel bzw. Endothel und dem ihm angrenzenden Gewebe
BHJ	Beitrittshalbjahr
BVA	Bundesversicherungsamt
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
DMP	Disease Management Programm
FHJ	Folgehalbjahr
Grading	beschreibt den Differenzierungsgrad (Abweichungsgrad des Tumorgewebes von Normalgewebe) des Krebsgewebes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
histopathologisch	aus Gewebsbefund festgestellte krankhafte Entwicklung
HJ	Halbjahr
infiltrierend	Ausbreitung von Tumorzellen in gesundes Gewebe
Inflammatorisches Karzinom	besondere (karzinös-entzündliche) Erscheinungsform eines Brustkrebses
ipsilateral	auf der gleichen Seite
i.V.m.	in Verbindung mit
kontralateral	auf der gegenüberliegenden Seite
maligner Tumor	bösartiger Tumor, eine bösartige Gewebeneubildung
Mammakarzinom	Brustkrebs
Mastektomie	Entfernung der Brustdrüse
Metastasen	bezeichnen Absiedlungen eines Tumors in entferntem Gewebe
MNC	Medical Netcare
Morbidität	epidemiologisches Krankheitsmaß, Krankheitshäufigkeit
Nodes	Lymphknoten
palliative Therapie	nicht auf Heilung, sondern auf Linderung der Folgen ausgerichtete Therapie
p	wie pathologisch in z.B. pT1, bedeutet, dass der Befund (histo)pathologisch gesichert ist
pathologisch	krankhaft; Beurteilung u.a. lichtmikroskopischer Aspekte von Geweben
Primärtumor	erster entstandener Tumor
Progression des Tumors	Fortgeschrittenes Tumorstadium
rezeptorpositiv	östrogen-rezeptorpositives (ER+) und/oder progesteron-rezeptorpositives (PR+) Tumorgewebe
SD	Standardabweichung, Bsp. (+/- 1,4)
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	Biopsieverfahren zur schonenderen Operation
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur subjektiven Lebensqualität mit 36 Fragen)
SF-6D	Short Form 6 Dimensions: aus ausgewählten Fragen des SF-36 aggregierter Indexwert
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
Thoraxwand	Brustwand
Tumor	Zunahme eines Gewebsvolumens unabhängig von der Ursache
u.a.	unter anderem
ugs.	umgangssprachlich
VHJ	Versichertenhalbjahr
z	Wert auf der z-Skala (MW = 0; SD = 1)
z.B.	zum Beispiel
95% CI	95%-iges Konfidenzintervall, Bsp. [0,56; 0,78]

D. Literatur

cancerstaging.blogspot.de/2005/02/about-tnm-system.html (Download vom 26. Juni 2012).

Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (Hg., 2011). Report 2001 mit Datenbericht 2009. Münster. (Download vom 4. Juli 2012:

www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf)

Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hg., 2008). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin, 1. Aktualisierung.

Kriterien des Bundesversicherungsamtes zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme. Version 5.3 vom 30. September 2011.

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2012, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. BAnz AT 18.07.2012 B3, in Kraft getreten am 19. Juli 2012.

Robert Koch Institut (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8. Ausgabe. Berlin.

Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011). Qualitätssicherungsbericht 2010. Düsseldorf.

Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V). Gesetzliche Krankenversicherung. (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), Ausfertigungsdatum: 20.12.1988; Zuletzt geändert durch Art. 8 G v. 12.04.2012.

www.krebsinformation.de (Download vom 26. Juni 2012).