

Zur Qualität der Pescara-Studie

Bei der Pescara-Studie (<https://doi.org/10.17179/excli2025-8400>) handelt es sich um das aufgrund der Kosten und des Aufwands seltene Beispiel einer sehr großen prospektiven Kohortenstudie mit annähernd 300.000 Teilnehmern, der gesamten Bevölkerung der italienischen Provinz Pescara ab einem Lebensalter von 11 Jahren. Diese Studie hat untersucht, ob die Covid-19-Impfstoffe einen Einfluss auf die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen wegen einer Krebsdiagnose haben. Die Ergebnisse wurden am 01. Juli 2025 veröffentlicht:

*EXCLI Journal 2025;24:690-707 – ISSN 1611-2156
Received: March 30, 2025, accepted: May 07, 2025, published: July 01, 2025*

Original article:

COVID-19 VACCINATION, ALL-CAUSE MORTALITY, AND HOSPITALIZATION FOR CANCER: 30-MONTH COHORT STUDY IN AN ITALIAN PROVINCE

Cecilia Acuti Martellucci^{1, #} , Angelo Capodici^{1, #} , Graziella Soldato² , Matteo Fiore¹ ,
Enrico Zauli³ , Roberto Carota² , Marco De Benedictis² , Graziano Di Marco² ,
Rossano Di Luzio² , Maria Elena Flacco⁴ , **Lamberto Manzoli^{1, *}** 

Die Pescara-Studie wurde von der staatlichen Universität Bologna geführt, die Daten kamen vom lokalen staatlichen Gesundheitsdienst der Provinz Pescara, beteiligt war auch die staatliche Universität Ferrara. Die Finanzierung der Studie erfolgte aus den Mitteln dieser Institutionen, es gab keinen externen Auftraggeber oder Sponsor, der hätte Einfluss nehmen können.

Der Leiter der Pescara-Studie, Lamberto Manzoli, ist ein renommierter italienischer Epidemiologe, Experte für öffentliche Gesundheit und ordentlicher Professor an der Universität Bologna, spezialisiert auf Epidemiologie, Biostatistik, öffentliche Gesundheit und Gesundheitsmanagement. Er wurde am 28. Oktober 1971 in Bologna geboren und hat einen Dokortitel der Medizin von der Universität Bologna sowie einen Master of Public Health von der Harvard School of Public Health. Seine akademische Laufbahn umfasst Führungspositionen wie die des Direktors der School of Public Health an der Universität Bologna, des ehemaligen Direktors und stellvertretenden Rektors an der Universität Ferrara sowie umfangreiche Lehrerfahrung an mehreren führenden italienischen Universitäten. Er hat mehr als 300 wissenschaftliche Artikel, über 27 Bücher oder Buchkapitel veröffentlicht und hat einen H-Index von über 58 laut Scopus bzw. 77 in anderen Rankings, mit über 17.000 Zitaten. Manzolis Forschungsschwerpunkte sind Präventivmedizin, insbesondere Impfstoffe, Epidemiologie chronischer Krankheiten, Bewertung der Qualität im Gesundheitswesen und Big Data im Gesundheitswesen. Er hat auch Schlüsselrollen in italienischen Gesundheitseinrichtungen gespielt und war federführend bei Krebsregistern, Netzwerken für seltene Krankheiten und zahlreichen staatlich finanzierten Forschungsprojekten. Er ist Mitherausgeber mehrerer Fachzeitschriften und hat zum Oxford Handbook of Public Health Practice beigetragen. In Anerkennung seiner Arbeit wurde Manzoli 2015 von der European Public Health Association mit dem Ferenc-Bojan-Preis ausgezeichnet und leitete hochrangige Forschungsprojekte für das italienische Gesundheitsministerium.

Das Ethikvotum für die Studie wurde bereits am 24. März 2020 erteilt und damit lange bevor irgendwelche Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Covid-19-Impfstoffe vorlagen. Da hierfür das Studienprotokoll vorliegen musste, war gewährleistet, dass dieses nicht von der späteren Diskussion insbesondere der Sicherheitsaspekte der mRNA-Technologie abhängig war, sondern sich unabhängig und gesichert prospektiv darstellt.

Institutional Review Board Statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the **Ethics Committee** of the Emilia-Romagna Region (protocol code 287, approved on **24 March 2020**).

Kohortenstudien: Die Königsklasse unter den Studien zu Arzneimittelnebenwirkungen

Kohortenstudien wie die Pescara-Studie sind eine Form der beobachtenden Längsschnittforschung, bei der eine Gruppe von Personen (Kohorte) mit gemeinsamen Merkmalen über einen bestimmten Zeitraum betrachtet wird, um den Einfluss von Expositionen (z. B. Risikofaktoren oder Schutzfaktoren) auf bestimmte Ergebnisse (meist Gesundheitszustände oder Erkrankungen) zu analysieren.

Vorteile von Kohortenstudien

- Es können Ursache-Wirkungs-Beziehungen und zeitliche Abfolgen zwischen Expositionen und Outcomes untersucht werden, was die Grundlage für kausale Aussagen stärkt.
- Neue Erkrankungsfälle (Inzidenz) können direkt bestimmt werden, wodurch sich Risiken bzw. Risikofaktoren quantitativ ermitteln lassen.
- Prospektive Kohortenstudien ermöglichen eine präzise Erfassung der Exposition und reduzieren durch ihre systematische, vorausschauende Datenerfassung das Risiko von Verzerrungen.
- Multifaktorielle Analysen sind möglich, da verschiedene Einflussgrößen simultan aufgenommen und ausgewertet werden können.
- Besonders geeignet für die Untersuchung von seltenen Expositionen und langfristigen Auswirkungen von Lebensstil oder Umweltfaktoren.

Nachteile von Kohortenstudien

- Prospektive Kohortenstudien sind meist sehr zeit- und kostenintensiv. Der große Personal- und Aufwand für die Langzeitbeobachtung ist ein wesentlicher Nachteil.
- Studien dauern häufig viele Jahre, bis verwertbare Ergebnisse vorliegen, und eignen sich daher weniger für seltene Krankheiten mit geringer Inzidenz.
- Es besteht die Gefahr des Verlustes von Studienteilnehmern (Follow-up-Verlust), der die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigen kann.
- Nicht immer randomisiert: Die Gruppenbildung erfolgt nicht nach Zufallsprinzip, wodurch ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann.
- Änderungen in der medizinischen Umgebung und in externen Faktoren während der langen Studiendauer können die Vergleichbarkeit und die Generalisierbarkeit begrenzen.

Krebsregister erfüllen hinsichtlich Datenqualität nicht die Anforderungen klinischer Forschung und sind deshalb nicht geeignet, Kohortenstudien gegenübergestellt zu werden oder diese gar zu entkräften

Daten von Krebsregistern müssen mit großer Vorsicht interpretiert werden, da ihre Vergleichbarkeit international durch zahlreiche Faktoren eingeschränkt ist. Wesentliche Kritikpunkte betreffen sowohl die Datenqualität als auch die methodischen Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern und Krebsregistern. Insbesondere erfüllen Krebsregister nicht die Anforderungen klinischer Forschung, internationale Standards der klinischen Forschung wie ICH-GCP und gesetzliche Vorgaben, die zentrale Qualitätsmerkmale und Prozesse klinischer Forschung festlegen, werden nicht angewendet. Die Daten klinischer Forschung müssen während ihres gesamten Lebenszyklus vollständig, konsistent, korrekt und nachvollziehbar sein, um valide und belastbare Ergebnisse zu gewährleisten – dies ist bei Krebsregistern aber nicht gegeben.

Grundvoraussetzungen klinischer Forschung, die von Krebsregistern nicht geleistet werden

- Die Daten müssen richtig, leserlich, zeitnah, originär, zuzuordnen, vollständig und konsistent sein (ALCOA-Prinzip: Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate).
- Jede Änderung, Löschung oder Ergänzung von Daten muss durch einen Audit Trail nachvollziehbar sein.
- Alle Prozesse der Datenerhebung, -speicherung und -auswertung müssen dokumentiert und validiert werden (einschließlich computergestützter Systeme).
- Die Datensicherheit sowie der Schutz vor unbefugtem Zugriff oder Manipulation müssen gewährleistet sein.
- Ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem (z. B. mit validierten computergestützten Systemen, SOPs und CAPA-Management) ist Pflicht.
- Die wissenschaftliche Validität der Datenerhebung muss sichergestellt sein, inklusive angemessenem Studiendesign, statistischer Signifikanz und sorgfältiger Bias-Beurteilung.
- Die Daten müssen ausreichend sein, um die Sicherheit und den Nutzen einer Intervention beurteilen zu können; dazu gehören quantitative Stärke, Vergleichbarkeit mit anderen Verfahren und die Kontrolle von Bias und Fehlerquellen.
- Regelmäßige System- und Prozessaudits sowie Monitoring zur Sicherstellung der Datenintegrität sind essenziell.

Konkrete Faktoren, die die Vergleichbarkeit von Krebsregistern einschränken

- Die Definition, Erfassung und Kodierung von Krebsfällen ist nicht weltweit einheitlich geregelt. Verschiedene Länder nutzen unterschiedliche Klassifikationssysteme, z.B. bei der Zuordnung von Tumorarten, Tumorstadien oder Therapiemaßnahmen.
- Die Vollständigkeit der Registrierung variiert stark; in manchen Ländern werden Tumorfälle zum Beispiel nur bei stationärer Behandlung erfasst oder fehlen bei bestimmten Bevölkerungsgruppen (z.B. in ländlichen Gebieten).
- Die Qualität der Quellendokumentation, die Erfahrung der Register-Mitarbeitenden und der Grad der Digitalisierung spielen ebenfalls eine große Rolle bei der Erfassung und Validierung der Daten.

Datenspezifische Probleme und kritische Punkte bei Krebsregistern

- Registrierungen, die ausschließlich auf Todesbescheinigungen beruhen ("death certificate only", DCO), sind tendenziell weniger zuverlässig und weisen länderspezifisch sehr unterschiedliche Anteile auf.
- Unterschiede in der Qualitätssicherung und Nachverfolgung beeinflussen, wie präzise beispielsweise Angaben zum Tumorstadium oder Therapieerfolg sind.
- Aufgrund fehlender Standardisierung kann auch der Zeitraum, ab dem Daten als vollständig gelten, unterschiedlich gewählt sein, was zu Verzerrungen in der Inzidenz- oder Überlebensstatistik führen kann.

Kontext und Beispiel Deutschland

- In Deutschland wurde durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) versucht, die Erfassung und Qualität der Register bundesweit zu standardisieren, aber auch hier bestehen weiterhin regionale Unterschiede.
- Länderprofile wie das „Europäische Register der Ungleichheiten bei der Krebsbekämpfung“ (ECIR) geben Hinweise auf Unterschiede, wollen aber auch systematische Defizite aufdecken und Verbesserungen anstoßen.

Ausgewählte Fachpublikationen mit Kritik an Krebsregisterdaten

Konkrete Literatur, die Mängel von Daten aus Krebsregistern belegt oder diskutiert, existiert in mehreren relevanten Publikationen. Diese analysieren z. B. Unvollständigkeit, fehlende Standardisierung, methodische Schwächen sowie systemische und prozessbedingte Probleme.

- Im Artikel „Krebsregister: Bewertung der aktuellen Situation“ (deutsch, Felix Cornelius 2021, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8586842/>) wird detailliert auf strukturelle und inhaltliche Mängel eingegangen. Kritisiert werden dort starre Datenstrukturen (ADT/GEKID-Basisdatensatz), fehlende semantische Konsistenz, mangelnde Dynamik bei Änderungen, Unterschiede in der Erfassungspraxis (z. B. Nachsorge), fehlende Einheitlichkeit der Datenerhebung sowie systemimmanente Probleme einer lückenhaften Datenvollständigkeit.
- Die Abschlussarbeit von Lukas Damerau in Gesundheitswissenschaften (2016, https://reposit.haw-hamburg.de/bitstream/20.500.12738/7712/1/BA_Lukas_Damerau.pdf) vergleicht aggregierte Daten verschiedener Krebsregister und stellt signifikante Unterschiede sowie Abweichungen zwischen den Datenbeständen fest, was auf Mängel in der Vergleichbarkeit und Objektivität der Daten hinweist.
- Das Bundesministerium für Gesundheit weist in einer Nutzen-Abschätzung auf organisatorische und prozessuale Probleme bei der Datengewinnung und -verarbeitung hin, die zu Mängeln führen (2010, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Berichte/Gutachten-Aufwand-Nutzen-Abschaetzung-Krebsregister.pdf).
- Workshops deutscher Fachexperten diskutieren regelmäßig Herausforderungen der Datenqualität und berichten über wiederkehrende Auffälligkeiten, Datenfehler und Interpretationsprobleme, etwa auf dem Workshop „Fit für Krebsregisterdaten?“ (DGEpi/GMDS 2022, https://www.dgepi.de/assets/Arbeitsgruppen/AG-08/2022-05-05_Zusammenfassung_Fit-fuer-Krebsregisterdaten.pdf).

Schwerpunkte der dokumentierten Mängel

- Fehlende oder unvollständige Meldungen
- Unterschiedliche Erfassungspraxis je nach Bundesland oder Register
- Fehlende Standardisierung und Harmonisierung (Variablen, Nachsorge, Diagnosen)
- Geringe Datenvollständigkeit und mangelnde Rückmeldungen
- Erschwerte Datennutzung für wissenschaftliche Anschlussprojekte

Fazit

Für aussagekräftige Vergleiche von Krebsregisterdaten zwischen Ländern müssen methodische, organisatorische und dokumentationstechnische Besonderheiten kritisch berücksichtigt werden. Unterschiede können nicht alleine auf medizinische Versorgung oder echte epidemiologische Effekte zurückgeführt werden, sondern spiegeln teils auch die Struktur und Praxen der jeweiligen Register wider.