



Internationale Evaluationen von Mammographie-Screening-Programmen

Strategien zur Kontrolle von Bias

*Untersuchung im Auftrag des Zentralinstituts für die Kassenärztliche
Versorgung in der BRD*

Marcial Velasco Garrido, MPH
Fachgebiet Management im Gesundheitswesen, TU Berlin



Gliederung

- Systematischer Übersicht
- Charakteristika der Screening-Programme
- Studienpool
- Fall-Kontroll-Studien
- Kohorten-Studien
- Strategien zur Bias Kontrolle
- Ergebnisse der Studien
- Fazit



Einführung

- Auftraggeber: Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
- Extraktion und Zusammenfassung von ausgewählten Publikationen
- Zeitraum 12.2009-02.2010



Vorgehen

- Systematische Literaturrecherche
- Auswahl der Publikationen nach *a priori* festgelegten Kriterien



- Extraktion
 - Angaben zum Programm
 - Studiendesign
 - Maßnahmen zur Kontrolle von Bias
- Evidenz-Tabellen
- Narrative Zusammenfassung mit Beispielen



Systematischer Review

- Datenbankrecherche MEDLINE (PubMed)
- Suchdatum 09.2009
- Suchwörter
 - Mammography, Mass Screening
 - Breast Cancer, Breast Neoplasms
- Einschlusskriterien
 - Flächendeckende Mammographie-Screening-Programme
 - Zielgröße „Brustkrebsmortalität“
 - Studiendesign „Beobachtungsstudie“
 - Sprache Deutsch oder Englisch
- Ausschlusskriterien
 - RCT, CCT
 - Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation
- Selektion 2 unabhängige Reviewer

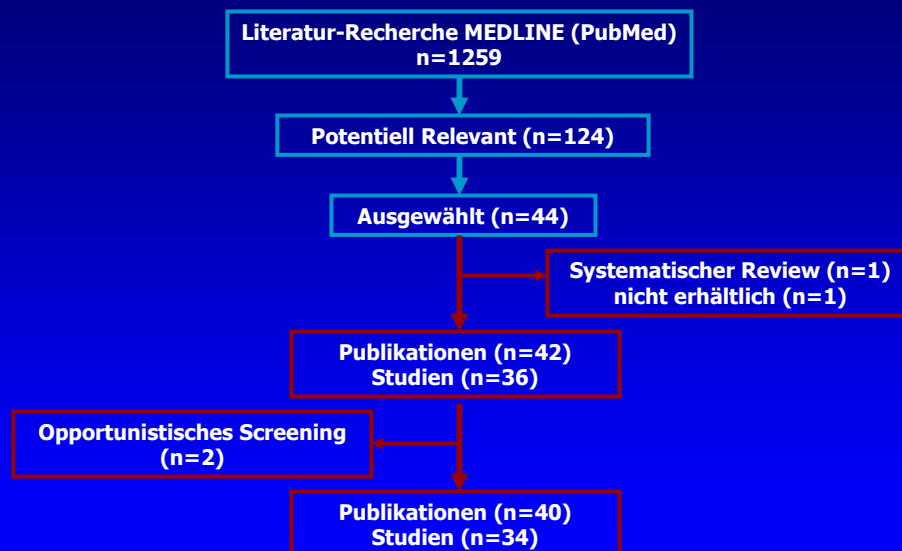
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Systematischer Review

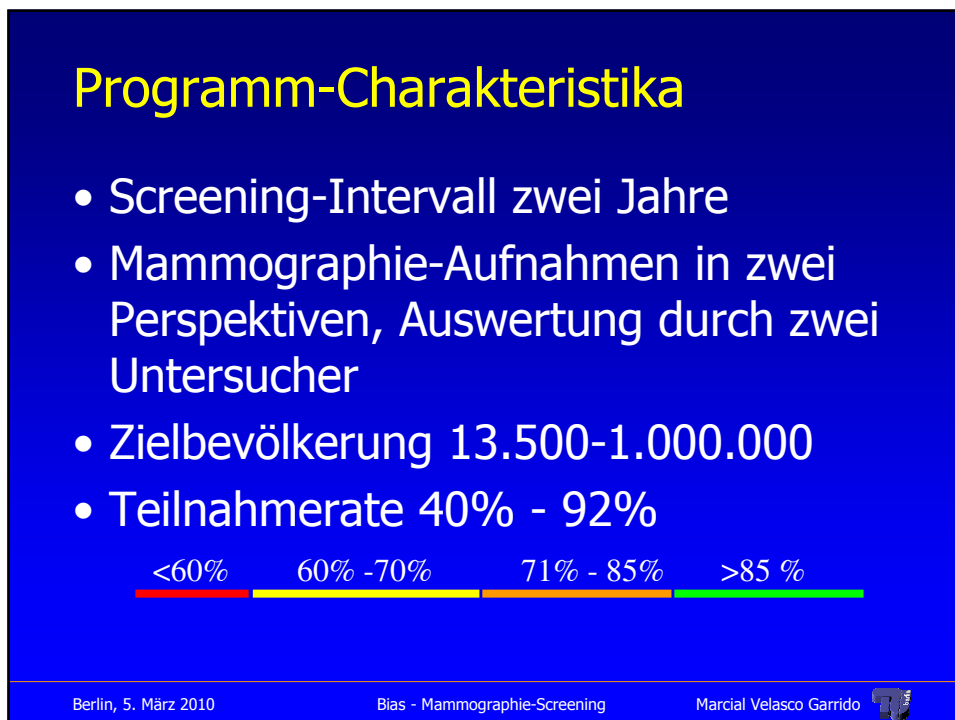
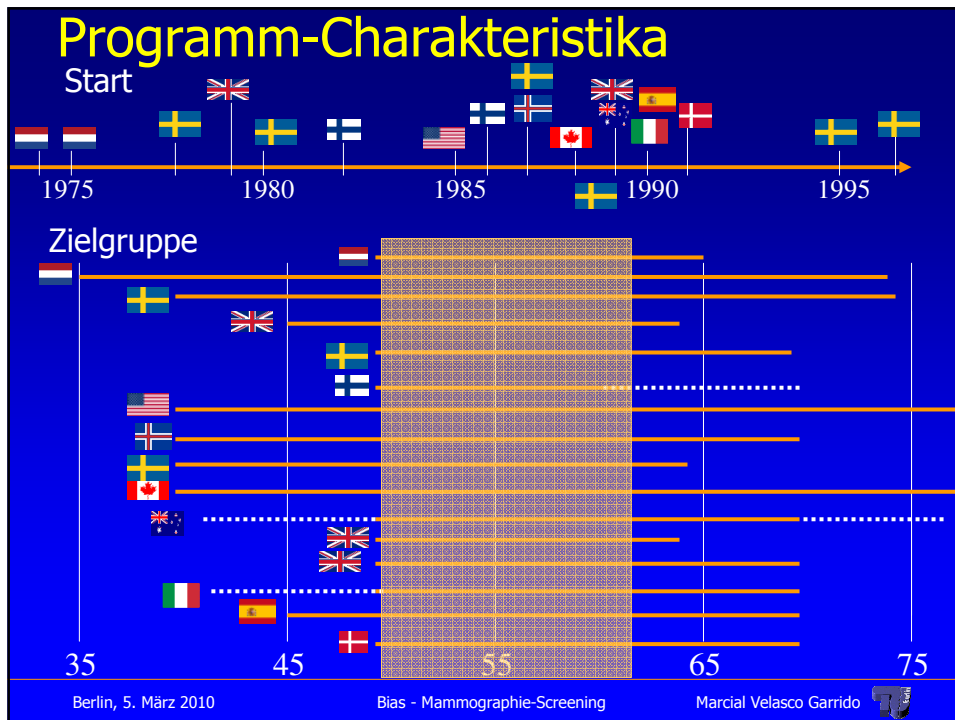


Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido





Studienpool (1984-2009)

	Fall-Kontroll	Kohorte	Ökologisch	Quasi-Rand	Fall-Kohorte
Australien	1 (1)	1 (1)			
Dänemark		2 (2)			
Finnland		2 (2)		2 (3)	
GB	3 (3)		1 (1)		
Island	1 (1)				
Italien	1 (1)	2 (2)	2 (2)		
Japan		1 (1)			
Kanada		1 (1)			
Niederlande	3 (6)	1 (1)			
Schweden		8 (10)	1 (1)		
Spanien		1 (1)			
USA					1 (1)
Total	9	19	4	2	1

Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Fall-Kontroll-Studien (n=9)

- Definition der Fälle (n=9)
 - Frauen, die an Brustkrebs verstorben sind
 - Brustkrebsdiagnose im Screeningalter
 - Brustkrebsdiagnose nach Einführung des Screenings
- Definition der Kontrollen (n=8)
 - Frauen, die zum Todeszeitpunkt der Fälle lebten
 - ohne Brustkrebs zum Diagnosezeitpunkt der Fälle
 - Alter (Matching)
- Definition der Exposition
 - Teilnahme an Screening (gescreent) (n=9)
 - Eingeladen (n=1)

Berlin, 5. März 2010

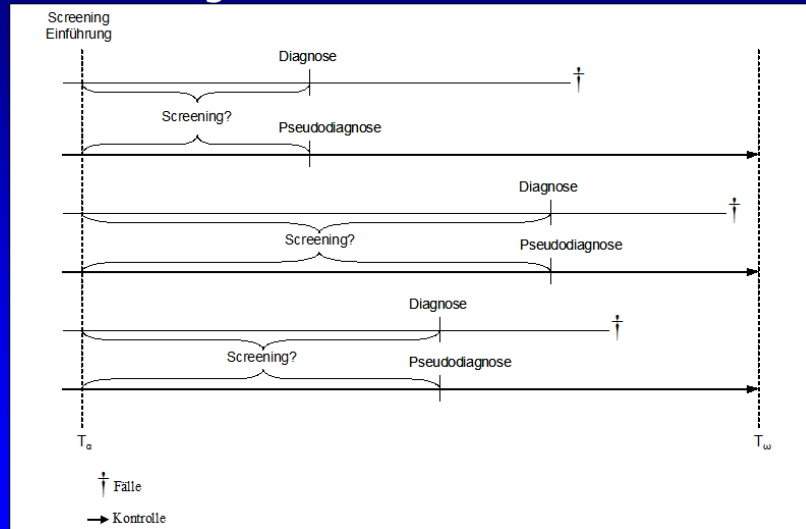
Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Fall-Kontroll-Studien

Pseudodiagnose



Berlin, 5. März 2010

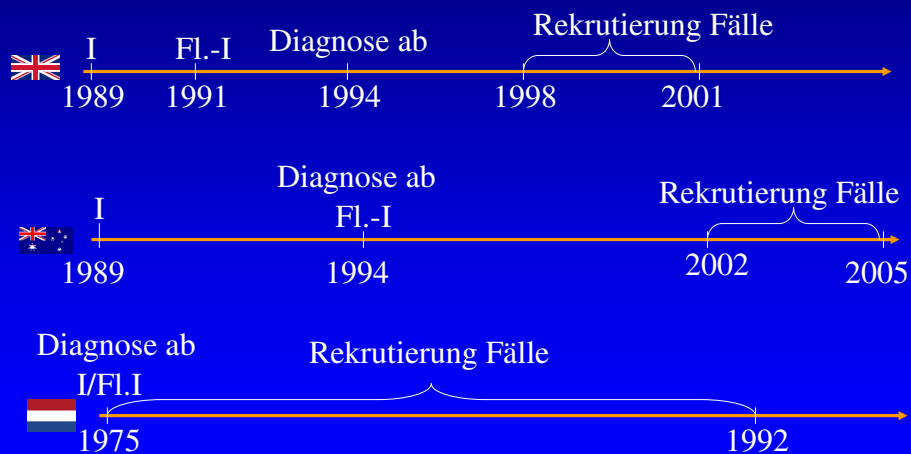
Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Fall-Kontroll Studien

Rekrutierung Fälle



Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Fall-Kontroll-Studien

- Datenquellen
 - Krebsregister (National / Regional) (n=8)
 - Screening-Programm Datenbanken (n=5)
 - Melderegister / Todesursachen Statistik (Totenschein) (n=6)
 - Klinische Daten (Krankenakten) (n=4)
 - NHS-Database (n=3)



Fall-Kontroll Studien

- Fälle
 - n=82 bis n=1750
- Kontrolle
 - 2 bis 5 pro Fall
- Erhebungszeitraum
 - 3 Jahre bis 17 Jahre



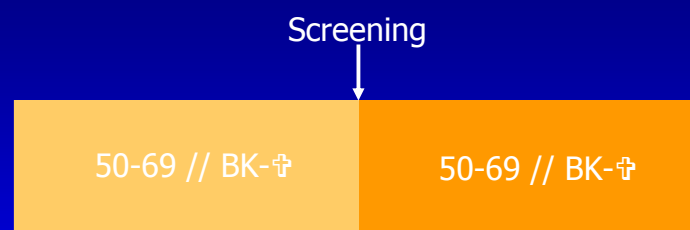
Kohorten-Studien (n=17)

- Definition der Exposition
 - Einladung Status (n=16)
 - exponiert = eingeladen
 - nicht exponiert = nicht eingeladen
 - Teilnahme Status (n=1; n=4)
 - exponiert = gescreent
 - nicht exponiert = nicht gescreent



Kohorten- Design

zeitlich (n=6)



Kohorten- Design

geographisch (n=1)

Screening

50-69 // BK-†

50-69 // BK-†



Kohorten- Design

mit Referenz Periode (n=7)

Screening

50-69 // BK-† 50-69 // BK-†

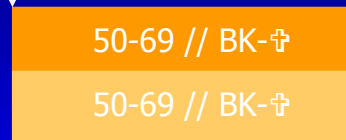
50-69 // BK-† 50-69 // BK-†



Kohorten-Design

Teilnahme-Status (n=1)

Screening



Kohorten-Design

Geburtskohorte (n=3)

Screening



Kohorten-Studien

- Datenquellen
 - Krebsregister (National / Regional) (n=17)
 - Screening-Programm Datenbanken (n=14)
 - Melderegister / Todesursachen Statistik (Totenschein) (n=16)
 - Klinische Daten (Krankenakten) (n=1)



Kohorten Studien

- Kohorten Größe
 - Anzahl exponierten 60,000 – 500,000
 - Anzahl nicht exponierten 40,000 – 500,000
 - Personen-Jahre exponierten 160,000 – 8,000,000
 - Personen-Jahre nicht exponierten 155,000 – 21,000,00
- Fälle (Brustkrebstodesfälle)
 - exponierten n=59 bis n=1182
 - nicht exponierten n=71 bis n=1253
- Follow-up
 - >10 Jahre in 75% der Studien



Strategien zur Kontrolle von Bias

- Systematische Unterschiede zwischen den Gruppen einer Studie in Zusammenhang mit der Exposition
- Studien beschreiben verschiedene Bias-Formen
- Strategien
 - Minimierung im Studiendesign
 - Korrektur der Ergebnisse



Self-Selection-Bias

- Problem
 - Screening-Teilnehmerinnen haben höheren sozioökonomischen Status als Nicht-Teilnehmerinnen
 - Risiko an BK zu sterben niedriger bei Frauen mit höherem sozioökonomischem Status
- Definition der Exposition
 - eingeladen (intention-to-screen) FK=2/9; Ko=16/17 [8 auch definiert als gescreent]
- Korrektur der Ergebnisse (FK=5/9; Ko=5/17)
 - Berücksichtigung der Teilnahmerate
 - Berücksichtigung des erhöhten Sterblichkeitsrisiko bei nicht Teilnehmerinnen



Self-Selection-Bias

Studie	Teilnahme- rate	Mortalitätsrisiko Nicht-Teilnehme- rinnen	nichtadjustierte OR/RR (95%-CI)	Für self-selection adjustierte OR/RR (95%-CI)
Coldman 2006	71%	17%	0,60 (0,55-0,65)	0,76 (k.A.)
Fielder 2004	77%	36%	0,49 (0,36-0,66)	0,75 (0,49-1,14)
Gabe 2007	68%	17%	0,59 (0,41-0,84)	0,75 (0,52-1,09)
Allgood 2008	k.A.	k.A.	0,35 (0,24-0,50)	0,65 (0,48-0,88)
Puliti 2008	65%	11%	0,46 (0,38-0,56)	0,55 (0,36-0,85)
Roder 2008	k.A.	17%	0,59 (0,47-0,74)	0,70 (k.A.)
Tabar 2001	85%	34%	0,37 (0,30-0,46)	0,52 (0,43-0,63)
SOSSEG 2006	78%	17%	0,58 (0,53-0,62)	0,61(0,55-0,68)

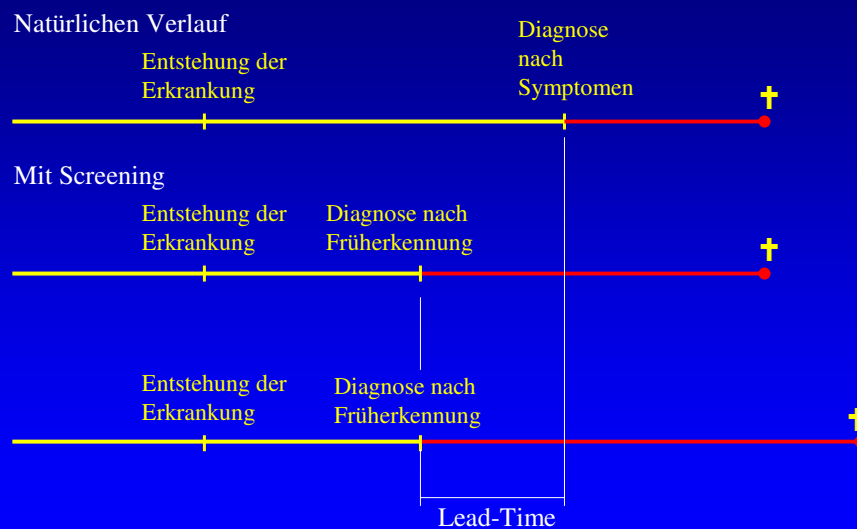
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Lead-Time-Bias



Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Lead-Time-Bias

- Outcome Parameter Brustkrebsmortalität (alle)
- bei Überlebenszeit (n=5)
 - Korrektur um Lead-Time (Annahme)
 - 1,5 Jahre oder 2,5 Jahre
 - Vergleich Überlebensrate unter Berücksichtigung von Lead-Time
 - 5-J Überlebensrate vs. 8-J Überlebensrate

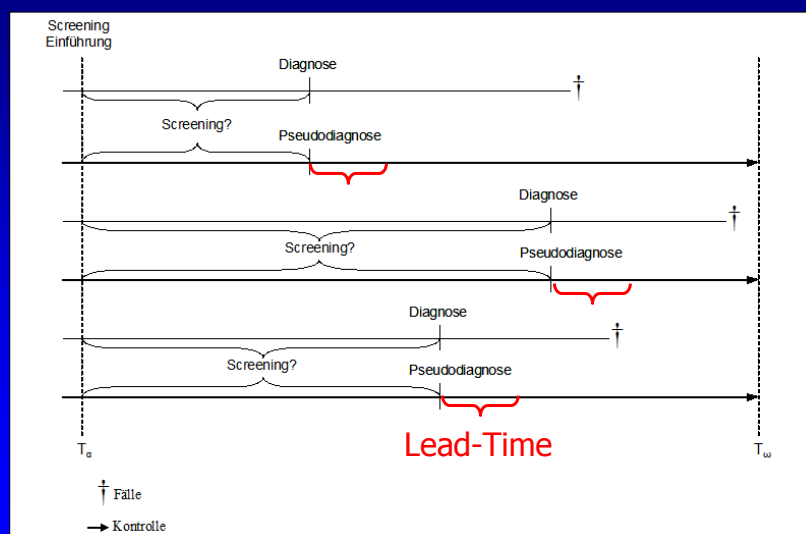
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Lead-Time-Bias



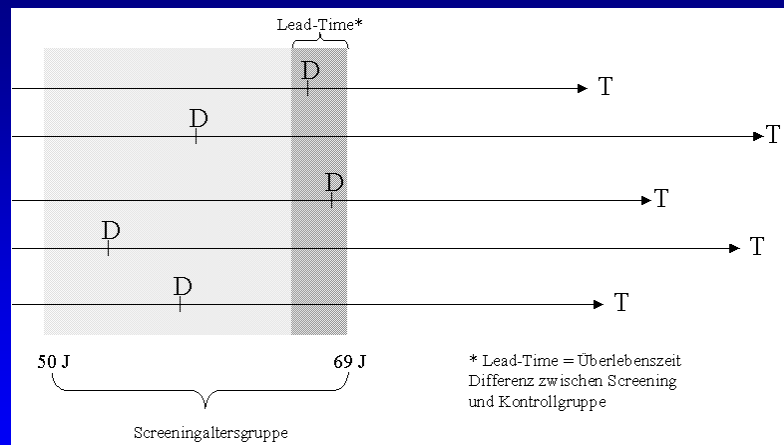
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Lead-Time-Bias



Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Diagnosezeitpunkt

- Ausschluss von Fällen, deren Diagnose vor Einführung des Screenings gestellt wurde (n=24)
 - Screening kann keinen Effekt vor Einführung haben
 - Wenn Diagnose vorliegt kein Screening möglich
 - Incidence-based-mortality/refined mortality
- Ausschluss von Fällen, deren Diagnose in Anlaufphase gestellt wurde

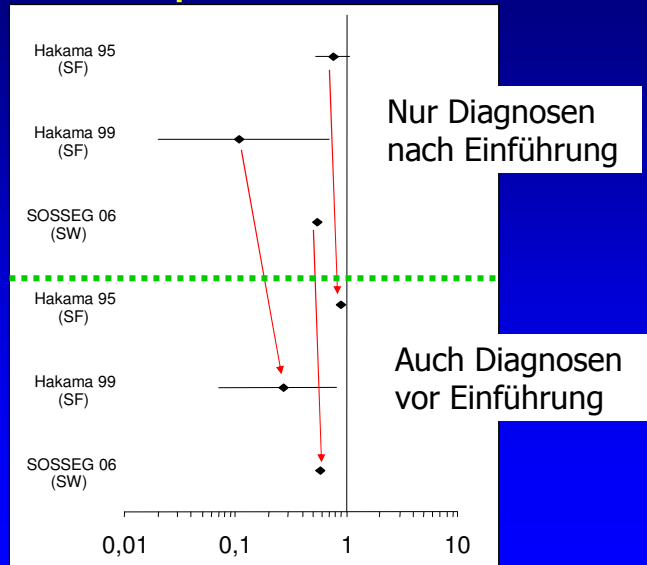
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Diagnosezeitpunkt



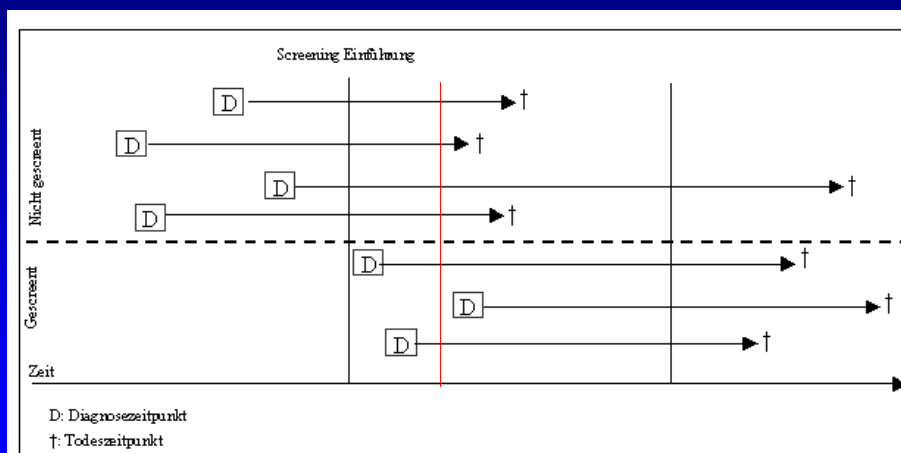
Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Time-of-Diagnosis



Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Length-Time- /Over-Diagnosis-Bias

- Problem
 - Ein Teil der durch Screening identifizierten Tumore haben bessere Prognose (oder wären nie manifest geworden)
- Definition des Endpunkts
 - Incidence based Mortality
 - Excess Mortality
- Inzidenz im Referenzzeitraum

Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

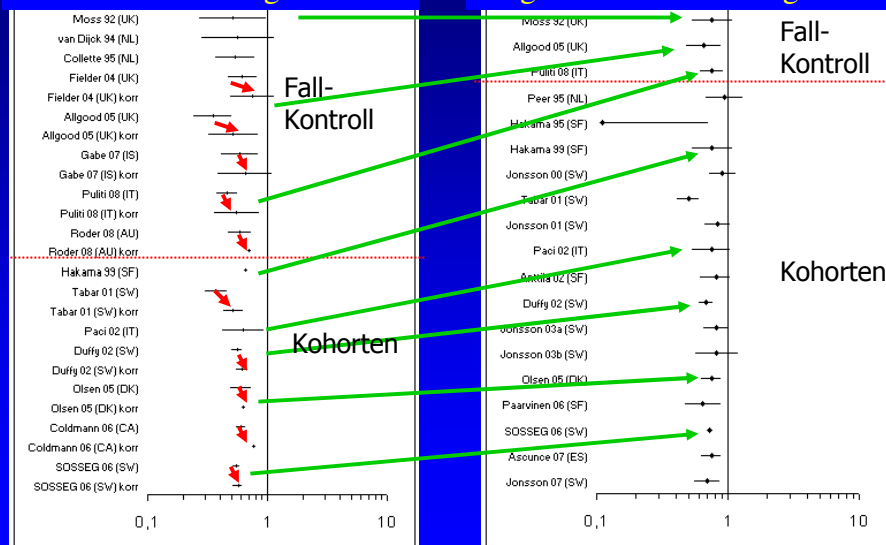
Marcial Velasco Garrido



Ergebnisse der Studien

Gescreent vs. nicht gescreent

Eingeladen vs. nicht eingeladen



Berlin, 5. März 2010

Bias - Mammographie-Screening

Marcial Velasco Garrido



Fazit

- Aus der Publikationen nicht immer ersichtlich ob, es geplante Evaluation war
- Validität der verschiedene Ansätze hängt mit der Validität bzw. Plausibilität der zugrundeliegenden Annahmen zusammen
- Studien spiegeln methodologische Diskussion nicht vollständig wider

