

Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP) (Mortalitätsevaluation) *(ZEBra-MSP)*

22. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2023

5. Oktober 2023, Berlin

Dr. P.H. Jonas Czwikla – SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen

Univ.-Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug – Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH

Univ.-Prof. Dr. med. André Karch – Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

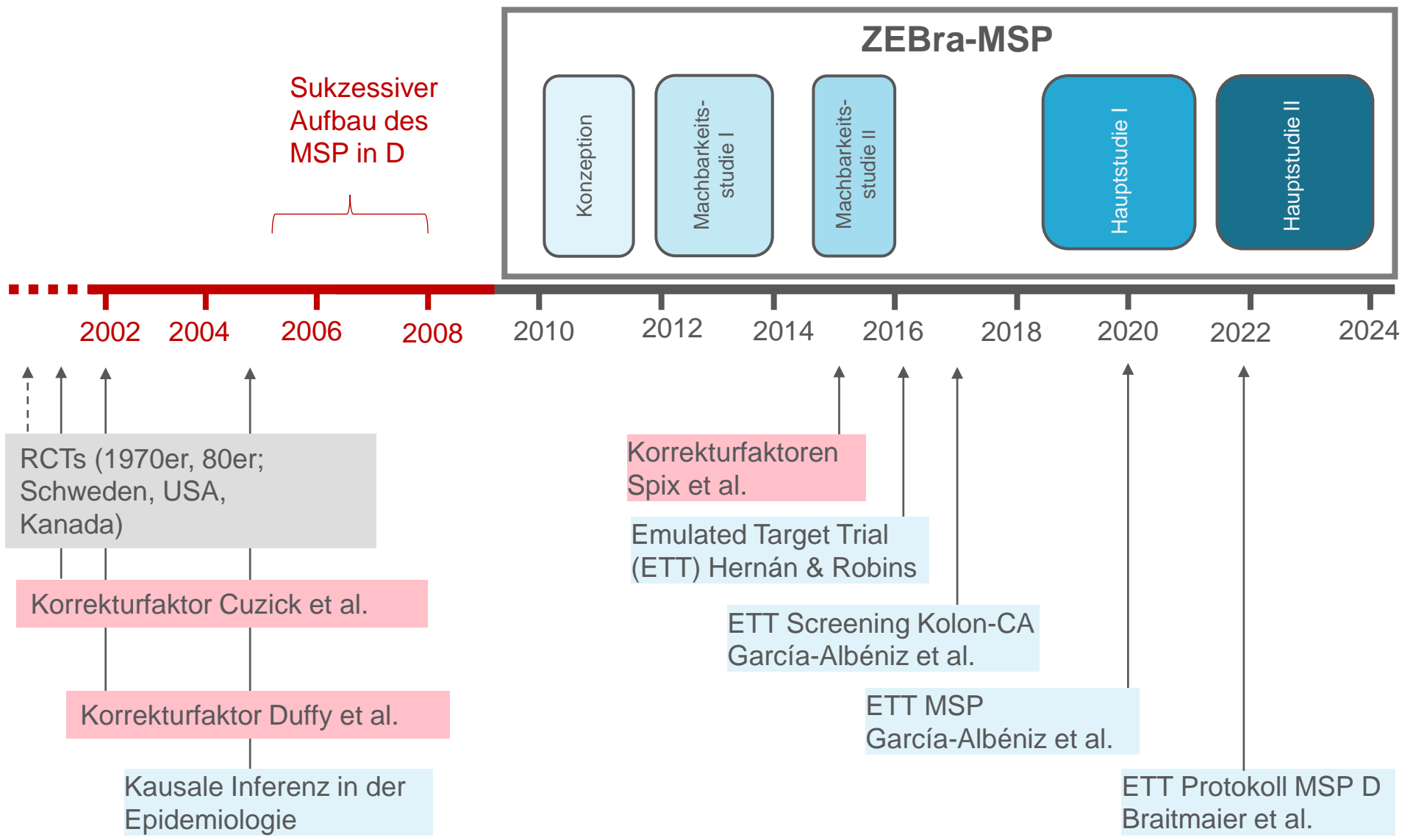
Priv.-Doz. Dr. med. Heike Minnerup – Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Stang – Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH (LKR NRW)

Gibt es einen Effekt des MSP in Deutschland auf die brustkrebs-assoziierte Mortalität der anspruchsberechtigten Frauen?

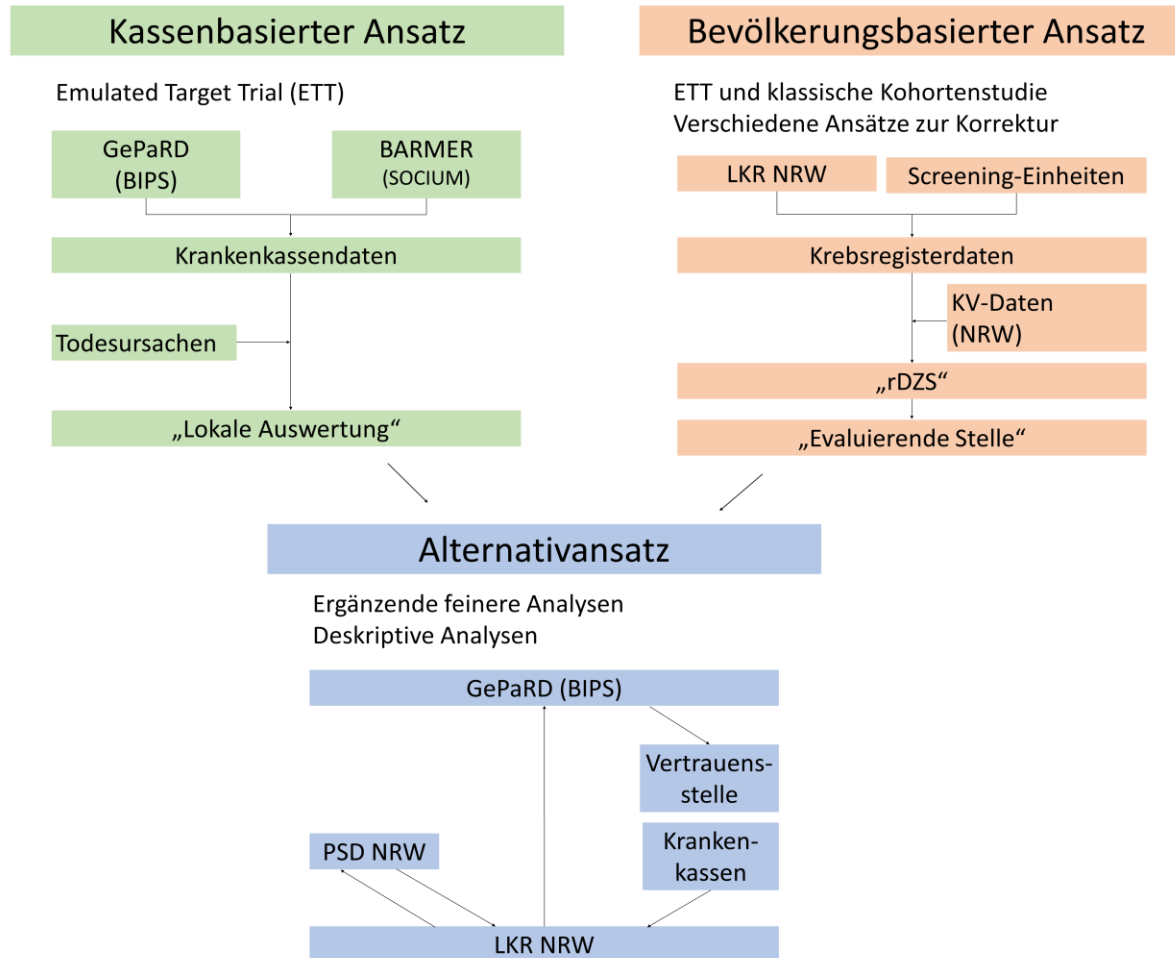
- Randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs)
 - Nicht mehr möglich
- Ökologische Studien (populationsbasierte Studien)
 - Historisch und/oder geographisch vergleichende Trendanalysen, Geburtskohorten
 - liefern wegweisende Hypothesen, keine Kausalität
- Beobachtungsstudien
 - Klassische Fall-Kontroll- oder inzidenzbasierte Kohortenstudien
 - “post-hoc“-Vergleiche der Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen des MSP
 - Hauptlimitationen:
Self-Selection bias (Healthy Screenee Bias) → Confounding
Design-induced biases (Self-inflicted biases) durch inadäquate Analysestrategien
 - Kohortenstudie mit Emulated Target Trial (ETT)
 - Nutzung von Designelemente der RCTs
 - Minimierung von Design-induced biases/Self-inflicted biases

Evaluation des deutschen Mammographie-Screening-Programms (MSP)



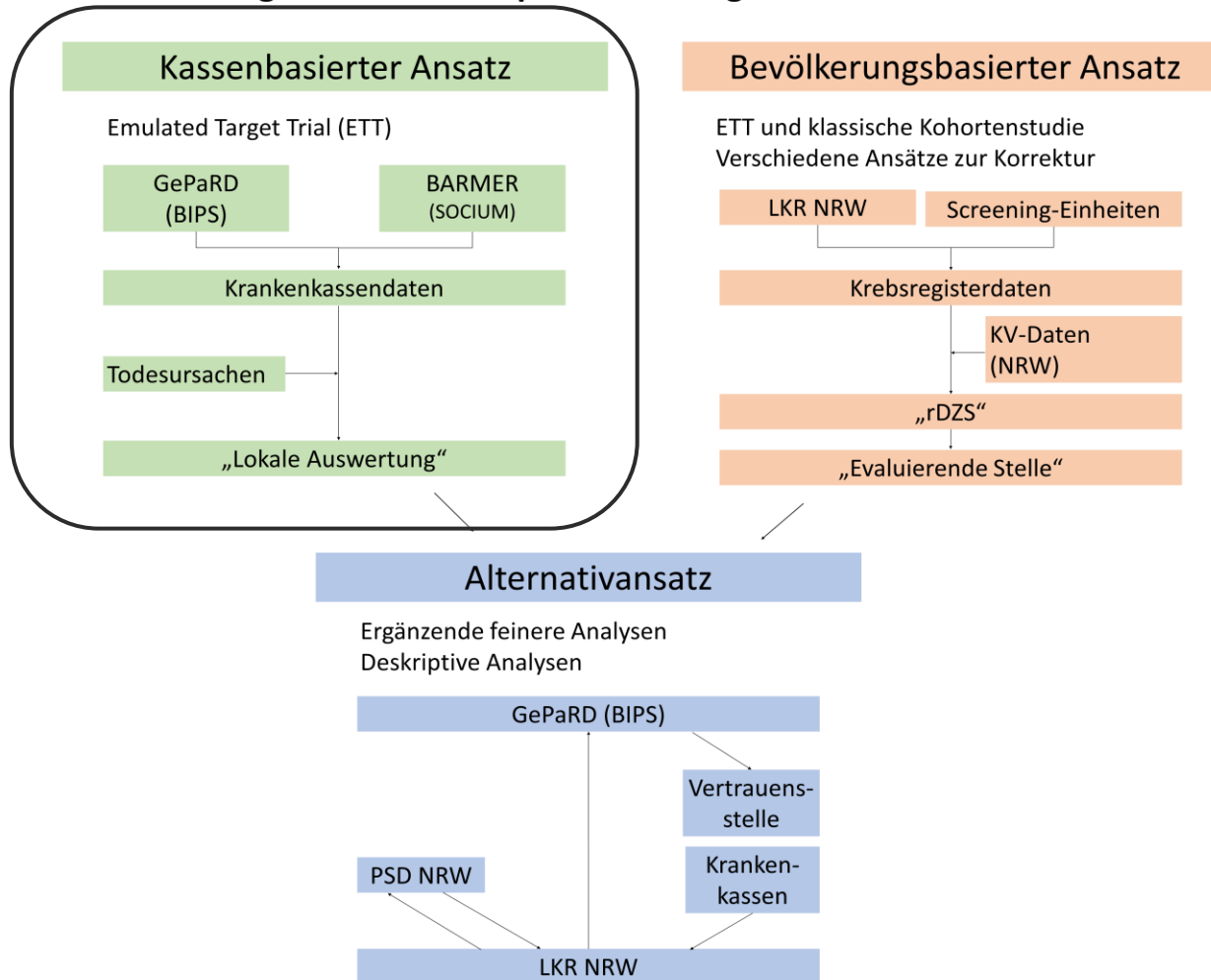
ZEBra-MSP: Auswertungsansätze

Triangulation – Konzept der konvergierenden Evidenzen



ZEBra-MSP: Auswertungsansätze

Triangulation – Konzept der konvergierenden Evidenzen

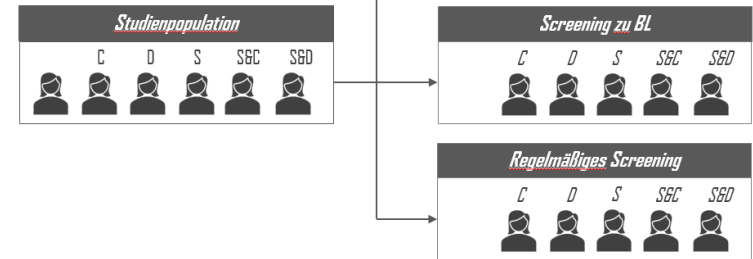


Kassenbasierter Ansatz

Emulated Target Trial (ETT)

- Umsetzung mittels clone-sensor-weight-Design
- Vergleiche:
 - Kein Screening vs. mindestens einmal Screening zu Baseline
 - Kein Screening vs. regelmäßiges Screening
- Zahlreiche Maßnahmen, um Confounding zu kontrollieren:
 - Nutzung aller vorhandenen direkten Informationen (z.B. Hormonersatztherapie, etc.)
 - Nutzung auch von indirekten Informationen aus Kassendaten (z.B. SES, Inanspruchnahme präventiver Leistungen, Diabetes, etc.)
 - Berücksichtigung von zeitabhängigem Confounding
 - Quantitative Bias-Analysen zu Risikofaktoren, die voraussichtlich schlecht abgebildet werden
 - Zusätzliche Analyse mit Restriktion auf „gesundheitsbewusste“ Frauen

C: C50-Diagnose in Baseline Quartal
D: Verstorben in Baseline-Quartal
S: Screening in Baseline-Quartal
SBC: Screening & C50-Diagnose in Baseline-Quartal
SBD: Screening & verstorben in Baseline Quartal



Kassenbasierter Ansatz

Übersicht

Verwendung von Abrechnungsdaten deutscher Krankenkassen aus der Datenbank am BIPS sowie dem BARMER-Warehouse

- + Größe des Datenbestandes – ca. 40 % der deutschen Bevölkerung abgedeckt
- + Studiendesign basiert auf ETT – vermeidet Verzerrungen, die vielen bisherigen Beobachtungsstudien zugrunde lagen, sog. **self-induced biases**
(-> Orientierung an Grundprinzipien von randomisiert kontrollierten Studien)
- + Detailtiefe des Datensatzes → wichtig für Kontrolle von **Confounding**
(u.a. sog. Healthy Screenee bias)
- Primärer Endpunkt nicht originär nicht in Abrechnungsdaten enthalten
→ direkter Todesursachen-Abgleich mit Landeskrebsregistern bzw.
indirekt über Todesursachen-Algorithmus
- Nicht primär flächendeckend auf Bundes(land)ebene

Kassenbasierter Ansatz

Studienprotokoll

Braitmaier et al. Clin Epidemiol
2022;14:1293-303



Clinical Epidemiology

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

STUDY PROTOCOL

Effectiveness of Mammography Screening on Breast Cancer Mortality – A Study Protocol for Emulation of Target Trials Using German Health Claims Data

Malte Braitmaier¹, Bianca Kollhorst¹, Miriam Heinig², Ingo Langner², Jonas Czwikla³, Franziska Heinze³, Laura Buschmann⁴, Heike Minnerup⁴, Xabiér García-Albéniz^{5,6}, Hans-Werner Hense^{1,4}, André Karch⁴, Hajo Zeeb^{7,8}, Ulrike Haug^{2,8}, Vanessa Didelez^{1,9}

¹Department of Biometry and Data Management, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany; ²Department of Clinical Epidemiology, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany; ³SOCIUM Research Center on Inequality and Social Policy, University of Bremen, Bremen, Germany; ⁴Institute for Epidemiology and Social Medicine, Faculty of Medicine, Westfälische Wilhelms University of Münster, Münster, Germany; ⁵Department of Epidemiology, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; ⁶RTI Health Solutions, Barcelona, Spain; ⁷Department of Prevention and Evaluation, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Bremen, Germany; ⁸Faculty of Human and Health Sciences, University of Bremen, Bremen, Germany; ⁹Faculty of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Germany

Correspondence: Vanessa Didelez, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Department of Biometry and Data Management, Achterstraße 30, Bremen, 28359, Germany, Tel +49-421-56939, Fax +49-421-56941, Email didelez@leibniz-bips.de

Background: The efficacy of mammography screening in reducing breast cancer mortality has been demonstrated in randomized trials. However, treatment options - and hence prognosis - for advanced tumor stages as well as mammography techniques have considerably improved since completion of these trials. Consequently, the effectiveness of mammography screening under current conditions is unclear and controversial. The German mammography screening program (MSP), an organized population-based screening program, was gradually introduced between 2005 and 2008 and achieved nation-wide coverage in 2009.

Objective: We describe in detail a study protocol for investigating the effectiveness of the German MSP in reducing breast cancer mortality in women aged 50 to 69 years based on health claims data. Specifically, the proposed study aims at estimating per-protocol effects of several screening strategies on cumulative breast cancer mortality. The first analysis will be conducted once 10-year follow-up data are available.

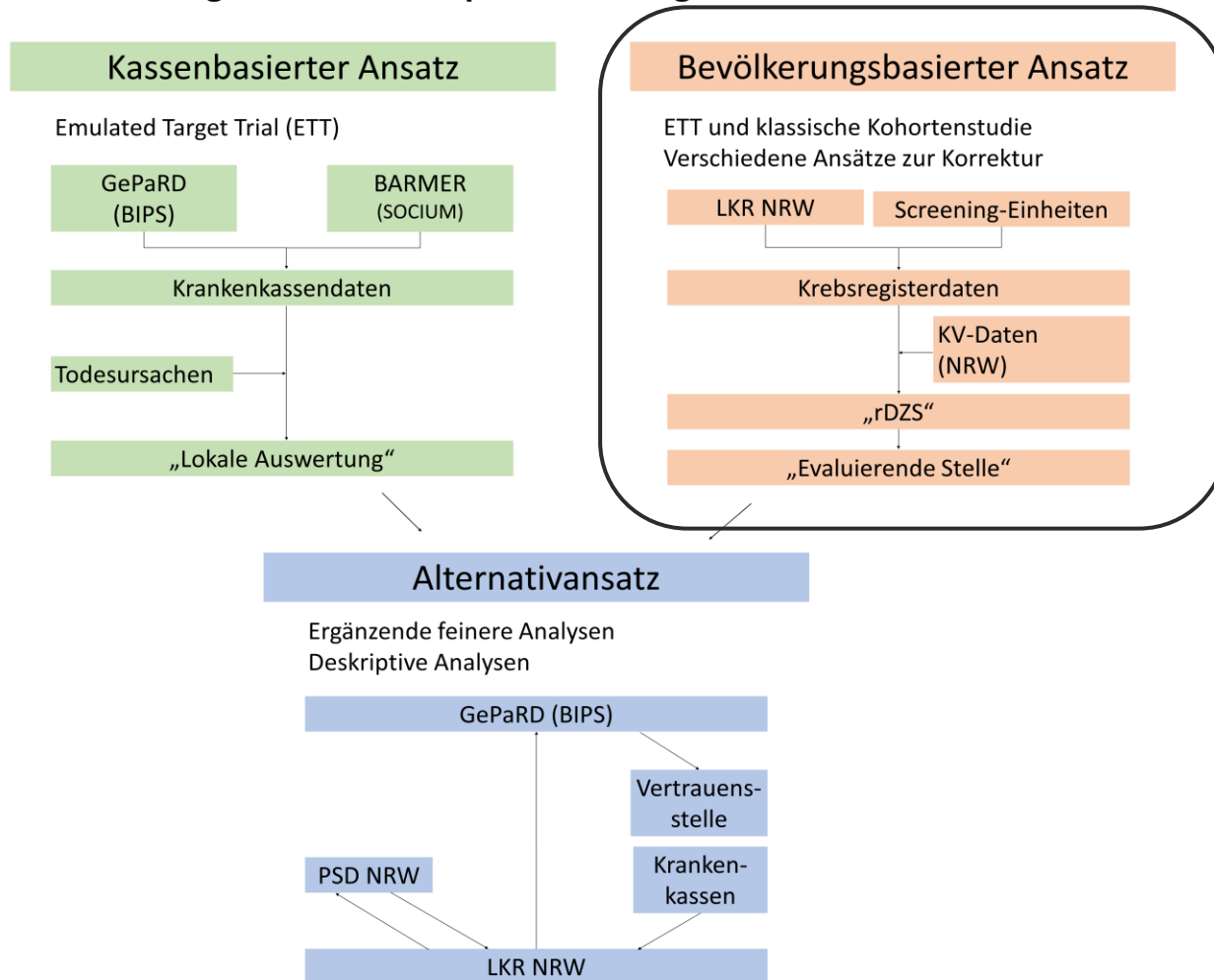
Methods and Analysis: We will use claims data from five statutory health insurance providers in Germany, covering approximately 37.6 million individuals. To estimate the effectiveness of the MSP, hypothetical target trials will be emulated across time, an approach that has been demonstrated to minimize design-related biases. Specifically, the primary contrast will be in terms of the cumulative breast cancer mortality comparing the screening strategies of “never screen” versus “regular screening as intended by the MSP”.

Ethics and Dissemination: In Germany, the utilization of data from health insurances for scientific research is regulated by the Code of Social Law. All involved health insurance providers as well as the responsible authorities approved the use of the health claims data for this study. The Ethics Committee of the University of Bremen determined that studies based on claims data are exempt from institutional review. The findings of the proposed study will be published in peer-reviewed journals.

Keywords: emulated target trial, cancer screening, effectiveness, claims data, mammography

ZEBra-MSP: Auswertungsansätze

Triangulation – Konzept der konvergierenden Evidenzen



Bevölkerungsbasierter Ansatz

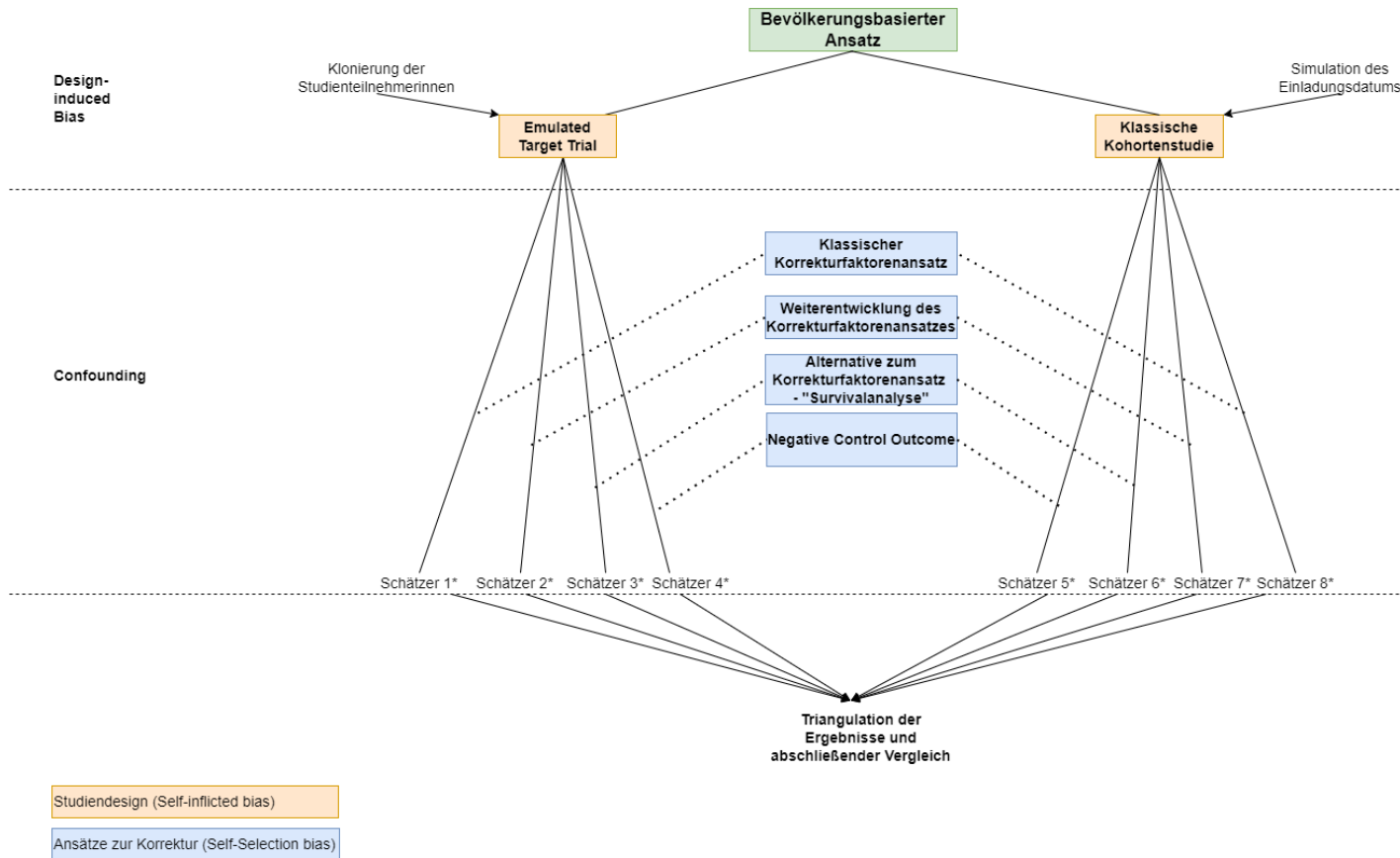
Übersicht

Evaluation der Effektivität des MSP für eine definierte Studienregion durch Vollerhebung aller anspruchsberechtigten Frauen, ihrer Screeninghistorie und des primären Endpunktes

- + Detailtiefe zum Endpunkt sowie klinische und pathologische Informationen
 - + Räumlich definierte Studienpopulation (NRW, ca. 25% der deutschen Gesamtbevölkerung)
 - Zeitliche Verzerrungen (z.B. kein Einladungsdatum, Immortal Time Bias)
--> Design-induced biases / Self-inflicted biases
 - Keine suffizienten Möglichkeiten der Kontrolle potentieller Confounder
> Self-Selection bias
- Lösungsansatz im Sinne einer 2-level Sensitivitätsanalyse

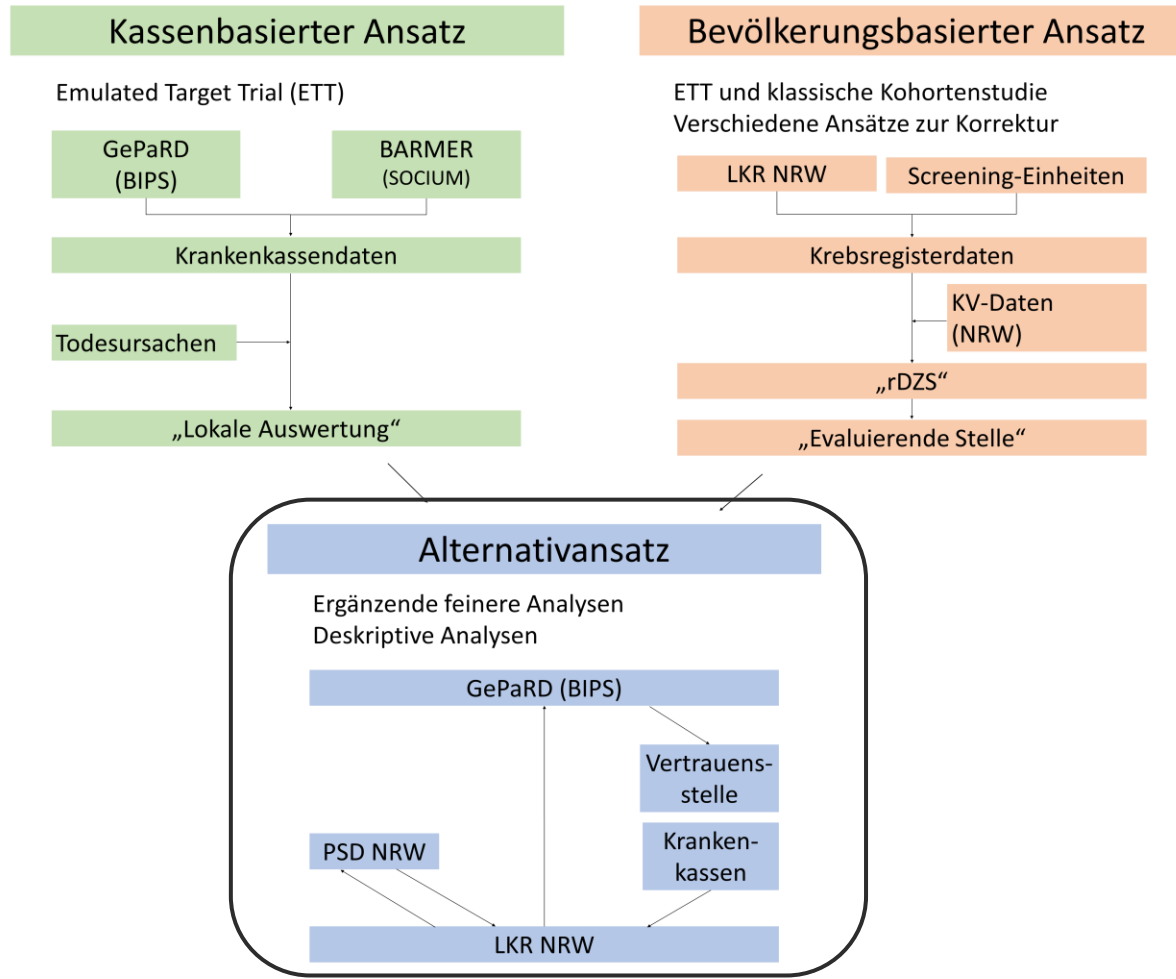
Bevölkerungsbasierter Ansatz

Auswertestrategie mit 2-level-Sensitivitätsanalyse



ZEBra-MSP: Auswertungsansätze

Triangulation – Konzept der konvergierenden Evidenzen



Möglichkeiten des erweiterten Kohortenabgleichs („Alternativansatzes“)

Übersicht

Daten der Frauen, die in NRW leben und in der Datenbank des BIPS Hinweise auf eine Brustkrebserkrankung haben, werden mit Informationen des LKR NRW angereichert

- + Kombination der Vorteile beider Datenquellen → Datentiefe für Subkohorte
- + Überprüfung der Generalisierbarkeit des Auswertungskonzepts im kassenbasierten Ansatz
- + Überprüfung der tatsächlichen Effekte und der vorangegangenen Korrekturen im bevölkerungsbasierten Ansatz
- + Betrachtung der Pathways (z.B. Behandlungsstrategie) zur besseren Differenzierung der Herkunft möglicher Effekte

Aktueller Stand und Ausblick

- Finalisierung der
 - Datenbasen
 - Auswertungskonzepte
- Umsetzung aller noch ausstehenden Analysen

- Kommunikation der finalen Ergebnisse der Mortalitätsevaluation in 2025

Förderung

Das Vorhaben wurde und wird vom Bundesamt für Strahlenschutz aus Mitteln des

- Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV),
- des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie
- der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG; getragen durch den Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung)

finanziert (Förderkennz. 3610S40002, 3614S40002, 3617S42402, 3621S42410).

Literatur

Braitmaier M, Kollhorst B, Heinig M, Langner I, Czwikla J, Heinze F, Buschmann L, Minnerup H, García-Albéniz X, Hense HW, Karch A, Zeeb H, Haug U, Didelez V. Effectiveness of Mammography Screening on Breast Cancer Mortality - A Study Protocol for Emulation of Target Trials Using German Health Claims Data. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1293-303. <https://doi.org/10.2147/clep.S376107>.

Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med.* 1997;16(9):1017-29. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19970515\)16:9<1017::aid-sim508>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19970515)16:9<1017::aid-sim508>3.0.co;2-v).

Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, Vitak B, Hsiu-Hsi Chen T, Yen MF, Smith RA. Correcting for non-compliance bias in case–control studies to evaluate cancer screening programmes. *J Roy Stat Soc C-App.* 2002;51(2):235-43.

García-Albéniz X, Hernán MA, Logan RW, Price M, Armstrong K, Hsu J. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. *Ann Intern Med.* 2020;172(6):381-9. <https://doi.org/10.7326/m18-1199>.

García-Albéniz X, Hsu J, Bretthauer M, Hernán MA. Effectiveness of Screening Colonoscopy to Prevent Colorectal Cancer Among Medicare Beneficiaries Aged 70 to 79 Years: A Prospective Observational Study. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):18-26. <https://doi.org/10.7326/m16-0758>.

Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol.* 2016;183(8):758-64. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv254>.

Spix C, Berthold F, Hero B, Michaelis J, Schilling FH. Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *J Med Screen.* 2016;23(1):44-9. <https://doi.org/10.1177/0969141315597959>.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt

Dr. P.H. Jonas Czwikla – SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen

czwikla@uni-bremen.de

Univ.-Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug – Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH

haug@leibniz-bips.de

Univ.-Prof. Dr. med. André Karch – Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

andre.karch@ukmuenster.de

Priv.-Doz. Dr. med. Heike Minnerup – Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

heike.minnerup@ukmuenster.de

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Stang – Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH (LKR NRW)

andreas.stang@krebsregister.nrw.de