

# Adjustierung des Healthy Screenee Bias mittels Charlson, Elixhauser, MACSS und M3 Komorbiditäten in GKV-Routinedaten basierten Beobachtungsstudien zum deutschen Mammographie-Screening-Programm

Jonas Czwikla<sup>1,3</sup>, Klaus Giersiepen<sup>1,3</sup>, Ingo Langner<sup>2</sup>, Dirk Enders<sup>2</sup>,  
Ulrike Haug<sup>2,3</sup>, Hajo Zeeb<sup>2,3</sup>, Hans-Werner Hense<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universität Bremen, SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik

<sup>2</sup> Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH

<sup>3</sup> Universität Bremen, Wissenschaftsschwerpunkt Gesundheitswissenschaften

<sup>4</sup> Universität Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin

10. AGENS-MethodenWorkshop 2018

15.03.2018, Dresden

# Hintergrund

# Mammographie-Screening-Programm

Hintergrund

- in den Jahren 2005 bis 2009 in Deutschland flächendeckend implementiert
- Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren werden alle zwei Jahre zu einer Röntgenreihenuntersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs eingeladen
- primäres Ziel: Reduzierung der Brustkrebsmortalität

**→ Studie zur Mortalitätsevaluation**

# Studie zur Mortalitätsevaluation

Hintergrund

- Auftraggeber
  - Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)
- Generalunternehmer
  - Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster
- Unterauftragnehmer
  - Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS
  - SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik der Universität Bremen
  - Landeskrebsregister NRW
  - Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

# Studie zur Mortalitätsevaluation

Hintergrund

- Zweistufiges Forschungsvorhaben
  - **Machbarkeitsphase** (Juli 2012 bis September 2016)
    - Konzeption einer auf Sekundärdaten basierenden Auswertung
    - Prüfung der datenschutzrechtlichen Voraussetzungen
    - exemplarische praktische Umsetzung
      - Zusammenführung verschiedener Datenquellen
      - Analysen zu Selektionseffekten (Selektionsbias)
  - **Hauptphase** (seit Januar 2018)
    - Aufbau einer Datengrundlage für die Evaluation
    - Durchführung der Evaluation

# Ziel

# Ziel der Arbeit

Ziel

- Ziel: Zu untersuchen, welches Potential die Nutzung pseudonymisierter GKV-Routinedaten zur Adjustierung des Selektionsbias mittels
  - **Charlson** (Quan et al. 2005),
  - **Elixhauser** (Quan et al. 2005),
  - **MACSS** (Toson, Harvey und Close 2016) und
  - **M3** (Stanley und Sarfati 2017)

Komorbiditäten in Beobachtungsstudien zum deutschen Mammographie-Screening-Programm bietet.

# Methodisches Kernproblem

# Healthy Screenee Bias

Methodisches Kernproblem

- Bisherige Auswertungen der GKV-Routinedaten zeigen einen deutlichen Unterschied in der kumulativen 4-Jahres-Gesamtmortalität bei Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen.
- Dieser Unterschied wird größtenteils auf Selektionseffekte bei der Entscheidung zur Teilnahme (Healthy Screenee Bias) zurückgeführt.

(Hense et al. 2017)

# Lösungsansatz

# Datengrundlage und Studiendesign

Lösungsansatz

- Datengrundlage
  - Routinedaten der BARMER von über 9 Millionen Versicherten aus den Jahren 2007 bis 2015
- Studiendesign
  - Kohortenstudie mit zwei Ansätzen
    - Kohorte I (ohne Index-Daten)
    - Kohorte II (mit Index-Daten)
  - Begründung: Keine Einladungsdaten

# Kohorte I

Lösungsansatz

- **Einschlusskriterien**
  - Frauen im Alter von 50-68 Jahren (in 2010)
  - durchgängig vom 01.01.2007 bis 31.12.2011 versichert
- **Ausschlusskriterium**
  - Brustkrebsdiagnose in 2007 bis 2009
- **Erfassung des Teilnahmeverhaltens**
  - Frauen mit (Teilnehmerinnen) bzw. ohne (Nichtteilnehmerinnen) EBM-Code 01750\* in 2010 bis 2011
- **Erfassung der Komorbidität**
  - vier Indices: Charlson, Elixhauser, MACSS und M3 (basierend auf stationären Haupt- und Nebendiagnosen)
  - fünf Zeitfenster: **(1)** 2010/11, **(2)** 2009, **(3)** 2008/09, **(4)** 2007 bis 2009, **(5)** 2007 bis 2011

\* Röntgenuntersuchung im Rahmen des Mammographie-Screening

# Follow-up für das Outcome Gesamtmortalität

Lösungsansatz

- Kohorte I (n=1.250.326)
  - von: 01.01.2012
  - bis: Ende Versicherungszeit, Tod oder Ende Follow-up (31.12.2015)

# Kohorte II

Lösungsansatz

- **Einschlusskriterien**
  - Frauen im Alter von 50-68 Jahren (in 2010)
  - durchgängig vom 01.01.2007 bis 31.12.2009 versichert
- **Ausschlusskriterium**
  - Brustkrebsdiagnose in 2007 bis 2009
- **Erfassung des Teilnahmeverhaltens**
  - Frauen mit (Teilnehmerinnen) bzw. ohne (Nichtteilnehmerinnen) EBM-Code 01750\* in 2010 bis 2011
  - Index-Daten als Proxy für nicht vorhandene Einladungsdaten
    - Teilnehmerinnen (Quartalsmitte der Teilnahme)
    - Nichtteilnehmerinnen (Quartalsmitte zufällig anhand der Verteilung der Quartalsmitten der Teilnehmerinnen generiert)
- **Erfassung der Komorbidität analog zu Kohorte I**

\* Röntgenuntersuchung im Rahmen des Mammographie-Screening

# Follow-up für das Outcome Gesamtmortalität

Lösungsansatz

- Kohorte I (n=1.250.326)
  - von: 01.01.2012
  - bis: Ende Versicherungszeit, Tod oder Ende Follow-up (31.12.2015)
- Kohorte II (1.264.858)
  - von: Index-Datum in 2010/11
  - bis: Ende Versicherungszeit, Tod oder Ende Follow-up (31.12.2015)

# Statistische Analysen

Lösungsansatz

- Cox-Regressionen für das Outcome Gesamtmortalität
  - (i) ohne Adjustierung
  - (ii) mit Adjustierung für Alter (stetig) und Bundesland
  - (iii) mit zusätzlicher Adjustierung für die einzelnen Charlson, Elixhauser, MACSS oder M3 Komorbiditäten
- Propensity Score Matching (1:1, Greedy 5→1 Digit Matching)
  - Propensity Score = Wahrscheinlichkeit für Teilnahme am Screening
    - ermittelt in logistischer Regression
      - abhängige Variable: Teilnahme am Mammographie Screening
      - erklärende Variablen: Alter (stetig) und Bundesland sowie die einzelnen Charlson, Elixhauser, MACSS oder M3 Komorbiditäten

# Erste Ergebnisse

Lösungsansatz

- Hazard Ratios für Tod aller Ursachen bei Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nichtteilnehmerinnen (Kohorte I)
  - ohne Adjustierung
    - **0,44** (99,9% KI: 0,43-0,46)
  - mit Adjustierung für Alter, Bundesland und Komorbidität
    - **0,44** (99,9% KI: 0,43-0,46) bis **0,52** (99,9% KI: 0,50-0,54)
  - in der Propensity Score gematchten Kohorte
    - **0,45** (99,9% KI: 0,43-0,47) bis **0,54** (99,9% KI: 0,52-0,57)
- in Kohorte II geringfügig niedrigere Hazard Ratios

# Diskussion

# Interpretation der Ergebnisse

Diskussion

- erwartbare Effekte des Mammografie-Screenings bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren
  - Brustkrebsmortalität
    - Reduzierung\*
  - Gesamtmortalität
    - keine Reduzierung\*
- Die für das Outcome Gesamtmortalität ermittelten Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen bleiben auch nach Adjustierung für die einzelnen Charlson, Elixhauser, MACSS und M3 Komorbiditäten bestehen.

## → Selektionseffekte (Healthy Screenee Bias)

\* Nelson et al. 2016, Gøtzsche und Jørgensen 2013, Marmot et al. 2013

# Stärken

Diskussion

- Größe der Studienpopulation
  - mehr als 1,25 Mio. am Mammographie-Screening-Programm teilnahmeberechtigte Frauen
- Vielfalt der geprüften Komorbiditätsindices
  - zwei etablierte (Charlson und Elixhauser)
  - zwei neue (MACSS und M3)
- Vielfalt der Lösungsansätze
  - Kohorten ohne und mit Index-Daten
  - Cox-Regressionen ohne und mit Propensity Scores

# Limitationen

Diskussion

- keine Einladungsdaten
  - unklar, wann sich Nichtteilnehmerinnen gegen eine Teilnahme entschieden haben
  - Erfassung der Komorbidität vor und nach der Einladung
- keine Todesursachen
  - Todesursachen in GKV-Routinedaten nicht vorhanden
  - aber: Hinzufügung von anderen Quellen (Langner et al. 2018) sowie prädiktive Bestimmung (Langner, Hense und Zeeb 2017) möglich
- Limitationen der Komorbiditätsindices
  - in bestimmten Populationen für andere Zwecke entwickelt
  - ausschließlich auf stationären Diagnosen basierend
- eingeschränkte Generalisierbarkeit
  - GKV-Routinedaten einer großen Kasse

# Schlussfolgerung

Diskussion

- Die Adjustierung des Healthy Screenee Bias mittels Komorbiditätsindices gelingt für das Outcome Gesamtmortalität in GKV-Routinedaten basierten Beobachtungsstudien zum deutschen Mammographie-Screening-Programm nur teilweise.
- Ob die für eine vollständige Adjustierung des Bias erforderlichen Faktoren in GKV-Routinedaten verfügbar sind, muss weiter untersucht werden.

# Förderung und Danksagung

- Förderung
  - Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) mit Mitteln des/der:
    - Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (**BMUB**)
    - Bundesministeriums für Gesundheit (**BMG**)
    - Träger der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (**KoopG**)
  - Förderkennzeichen des BfS: UFOPLAN 3610S40002 und 3614S40002
- Danksagung
  - Wir danken der BARMER für die Bereitstellung der GKV-Routinedaten.

# Literatur

- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001877.
- Hense HW, Barlag H, Bartholomäus S, Giersiepen K, Krähling T, Langner I, Wellmann I. Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen Mammographie-Screening-Programm - Vorhaben 3610S40002 und 3614S40002; 2017. verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2017050314273> [12.03.2018]
- Langner I, Krieg V, Heidinger O, Hense HW, Zeeb H. Anreicherung eines GKV-Datensatzes mit amtlichen Todesursachen über einen Abgleich mit dem Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen: Machbarkeitsstudie und Methodenvergleich. Gesundheitswesen. 2018 (online-first).
- Langner I, Zeeb H, Hense HW. GKV-Daten basierter Algorithmus zur Identifizierung von Brustkrebstodesfällen unter verstorbenen Versicherten. AGENS Methodenworkshop 2017. 2017. Oldenburg
- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer. 2013;108(11):2205-40.
- Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Rochelle F, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA: Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. Med Care 2005,43(11):1130-9.
- Stanley J, Sarfati D. The new measuring multimorbidity index predicted mortality better than Charlson and Elixhauser indices among the general population. J Clin Epidemiol 2017,92:99-110.
- Toson B, Harvey LA, Close JC. New ICD-10 version of the Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System outperformed Charlson and Elixhauser comorbidities in an older population. J Clin Epidemiol 2016,79:62-9.

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

[www.socium.uni-bremen.de](http://www.socium.uni-bremen.de)

## Kontakt

**Jonas Czwikla, M.A.**

Universität Bremen, SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik

Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung

Mary-Somerville-Straße 5

28359 Bremen

[czwikla@uni-bremen.de](mailto:czwikla@uni-bremen.de)