

# To screen or not to screen: that is the question

## Screening-Programme auf den Prüfstand!

Evidence Based Medicine Kriterien zur Beurteilung von Screening-Programmen  
Ein Update der Österreichischen Screening Konferenz

### Autoren:

Franz Piribauer, MD, MPH, Institut für Sozialmedizin, School of Public Health, Univ. Innsbruck  
Daniela Schmid, MD, MSc, Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, Wien  
Harald Herkner, MD, Univ. Klinik für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien  
Muir J.A. Gray, CBE, DSc, MD, FRCP (Glas&Lond), National Screening Committee, UK  
Thomas R. Pieber, MD, Medizinische Universitätsklinik Graz  
Gerald Haidinger, MD, Abteilung für Epidemiologie, Institut für Krebsforschung, Medizinische Universität Wien  
Friedrich Herbst, MD, FRCS, Chir. Univ. Klinik, Medizinischen Universität Wien  
Klaus Klaushofer, MD, Hanusch Krankenhaus Wien  
Franz Allerberger, MD, MPH, Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, Wien

### Acknowledgements

Wir danken Frau Prof Christine Marosi (Medizinischen Universität Wien) und Herrn Prof. Wolfgang Sperl (Landes-  
klinik für Kinder und Jugendheilkunde Salzburg) für ihre Unterstützung.

### Korrespondenz:

Franz Piribauer, Dr. med., MPH,  
Zentrum für angewandte Epidemiologie und Gesundheitspolitik  
A - 1070 Wien, Wimberggasse 14-16/2/21  
E-mail: ZAEG@EUnet.at  
[www.zaeg.at](http://www.zaeg.at)  
Tel./Fax: ++43 1 5246020

### Einleitung und Fragestellung

Es gibt viele Motivationen um ein Screening-Programm ins Leben zu rufen. Scheinbar gesunde Menschen werden in Reihenuntersuchungen auf Risikofaktoren oder Krankheitsmerkmale untersucht. Damit werden aus gesunden Menschen Kranke gemacht, die Patientenzahlen werden erhöht. Eines von vielen Motiven ist die Entdeckung und mögliche Heilung von Erkrankungen in einem behandelbaren Stadium. Screenen nach Erkrankungen, deren frühzeitige Behandlung Morbidität und Mortalität senkt, ist eine sinnvolle Intervention. Ein Screening-Programm ist eine medizinische Intervention für eine große Anzahl von Menschen, sie sollte daher einen beweisbaren positiven Effekt haben.

Screening kann auch negative Effekte haben, es ist keinesfalls eine harmlose Intervention. Ein prominentes Beispiel ist das Prostata-Karzinom Screening, das zwar zusätzliche Erkrankte im Frühstadium entdeckt, aber insgesamt die Mortalität nicht nachweislich senkt. Dadurch erhöht sich lediglich numerisch die Anzahl der Erkrankten. Die Patienten leben nicht länger, sind aber länger krank mit eingeschränkter Lebensqualität (Harris & Lohr 2002; Tannock 2002).

In Screening-Programmen werden idealerweise viele Menschen eingeschlossen, daher ist der auch bei guten Methoden zwangsläufig vorhandene Anteil an falschen Befunden relativ hoch. Eine Spezifität von 95 % - einem

sehr guten Test entsprechend - bedeutet, dass unter den tatsächlich Gesunden 5 % einen falsch positiven Test haben. In absoluten Zahlen ausgedrückt ist das einer von 20! Das bringt viele Probleme mit sich. Wenn ein Screening-Programm in Summe einen nachgewiesenen positiven Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat, nimmt man die psychische Belastung eines falsch positiven Tests möglicherweise in Kauf. Spätestens wenn in der Folge eingreifende diagnostische Schritte durchgeführt werden, die Komplikationen verursachen können (wie z.B. Biopsien), muss dieses systematische Vorgehen kritisch wissenschaftlich hinterfragt werden. Der Beweis für die Wirksamkeit eines Screening-Programmes muss also erbracht werden, um solche Situationen zu vermeiden, idealerweise bevor ein Programm etabliert wird. Die Forderung nach einer kritischen Überprüfung gilt aber auch für Screening-Programme, die bereits laufen.

Es ist nicht nur die psychische und physische Integrität der Gescreenten, deren Gefährdung durch einen messbaren Benefit zumindest aufgewogen werden muss. Screening-Programme verursachen hohe Kosten. In Zeiten von knappen Ressourcen sollten die Mittel so verteilt werden können, dass die Finanzierung von Screening-Programmen mit nachgewiesen positivem Effekt gesichert werden kann.

### Entwicklungsbedarf der bisherigen österreichischen Leitlinie

Die Österreichische Screening-Konferenz tagte 2001 in Graz mit dem Ziel, Leitlinien für Screening-Programme in Österreich zu etablieren. Diese Leitlinien wurden in der Wiener Klinischen Wochenschrift 2001 in Form eines Editorial veröffentlicht (*Gray & Piribauer 2001*). Diese Kriterien sind allerdings sehr streng gefasst, es wird etwa gefordert, dass zumindest eine hochwertige randomisiert kontrollierte Studie den Nutzen eines Screening-Programms belegt. Für nur wenige Screening-Programme existiert eine so hochwertige Evidenz. Die Leitlinie war daher nicht umsetzbar, und ihr zu folgen hätte bedeutet, dass viele Screening-Programme ihre Berechtigung verloren hätten.

Die Kunst der Evidence Based Medicine (EBM) ist es, auch mit einer inkompletten Datenlage kritisch aber sinnvoll umzugehen. Häufig liegt die Evidenz in "Einzelteilen" vor, oftmals in moderater Qualität. Evidence Based Medicine bedeutet ja, dass man die besten verfügbaren wissenschaftlichen Beweise verwendet um auf der bestmöglichen Wissensbasis medizinische Interventionen durchzuführen (*Sackett et al. 1996*).

### Publizierte Meilensteine zur Rechtfertigung von Screening

Mitte der 1960iger Jahre wurde zur Nutzen/Schaden Bilanzierung (benefit vs. harm) von Screening-Programmen eine umfangreiche Grundlagenarbeit veröffentlicht (*Wilson & Jungner 1968*). Als Quintessenz sind die Wilson-Jungner Kriterien bekannt geworden (*Brindle & Fahy 2002*). Auf Grund des Fortschritts vor allem im Bereich der klinisch-epidemiologischen Studienmethodik

#### Prüfkriterien der WHO 1968

Die 10 Kriterien von Wilson und Jungner lassen sich vier Bereichen, die eigentlich zusammengehörige Fragenkomplexe bilden, zuordnen. Es geht um Fragen zur Zielkrankheit nach der gesucht wird (1), zur Güte des Dia-

#### Prüfkriterien publiziert im UK 2003

Die derzeit 22 UK-NSC Kriterien sind eine Weiterentwicklung der 10 WHO Kriterien (*Gray 1998; Gray 2003*). Der Zuwachs an Kriterien erfolgte vor allem im letzten Teil, dem Bereich der Gesamtbilanz ("the screening programme"; Kriterien Nr. 13-22). Dieser widmet sich nun ganz intensiv den Problemen der praktischen Umsetzung des Programms und den damit verbunden wirklichen Auswirkungen des Screenings in der Bevölkerung. Neu im Vergleich zu den Kriterien der 60iger Jahre ist im Bereich 4 vor allem die erste Forderung (Nr. 13) nach dem Vorliegen eines Randomized Controlled Trials (RCT) das nachweist, dass das Screening-Programm Mortalität oder Morbidität reduzieren kann. Aus dem RCT kann dann die Number Needed to Treat/Number Needed to Screen (NNT/NNSc) für die untersuchte Bevölkerung ermittelt werden. Die NNT/NNSc gibt an wie viele Personen gescreent werden müssen um einen Todesfall zu verhindern. Weiters sind, wie schon in Österreich publiziert, hieraus statistische Kennwerte, die 95 % Konfidenz Intervalle für die NNT/NNSc zu ermitteln (*Gray & Piribauer 2001*). Die nächsten Kriterien (Nr. 14-21) behan-

In diesem Sinne wurde von der dritten United States Preventive Services Task Force (USPSTF-3) eine Methode entwickelt, die ein "analytic framework" benutzt. So kann der überwiegende Anteil an Screening-Programmen mit EBM Methoden auf Sinnhaftigkeit überprüft werden, auch wenn keine hochwertigen randomisiert kontrollierten Studien vorliegen. Das britische National Health Service (NHS) hat eine weitere Methode entwickelt, um zusätzlich noch die wichtigen praktischen "Public Health Management" Aspekte bei der Planung und Umsetzung des Programmes zu prüfen.

Diese beiden rezenten Methoden - die USPSTF-3 und die britische Methode, sowie deren bereits in den 60iger Jahren publizierte Basis, die sogenannten Wilson-Jungner Kriterien - wurden in einem Update der Screening Konferenz in Wien am 12. Dezember 2003 in Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in Österreich diskutiert. Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

und der Entwicklung eines wissenschaftsbasierten Public Health Managements konnten knapp vor Beginn des 21. Jahrhunderts diese Kriterien weiterentwickelt werden (*Gray 1997*). Zwei prominente neue Entwicklungen sind die Kriteriensysteme des United Kingdom National Screening Committee (UK-NSC) und der dritten U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF-3).

gnosetests (2), zum Potenzial der Diagnosestellung und Behandelbarkeit (3) und zur Gesamtbilanz (4). Den neuen UK-NSC Kriterien können thematisch die originalen Kriterien zugeordnet werden (*Schmid & Piribauer 2004*).

deln Fragen der Akzeptanz bei Ärzten und der Öffentlichkeit (14), der physischen und psychischen Nutzens/Schadens - Bilanz (15) und die Kosten - Nutzen Bilanz im Gesundheitssystem (Nr. 16 "value for money"). Kriterium 17 fragt nach dem Vorhandensein eines Plans für die Gesamtsteuerung, Überwachung, Qualitätssicherung und Verbesserung, Kriterium 18 nach den Personalkapazitäten und Einrichtungen im Gesundheitssystem für die Durchführung und Kriterium 19 soll beantworten, ob nicht eine günstigere Gesamtalternative im Gesundheitssystem zum selben Gesundheitsziel führen könnte. Kriterium 20 stellt sicher, dass Evidenz basiert und für Laien verständliche Information für die Probanden bereit steht, die dem Untersuchten eine kompetente Entscheidung pro und kontra Untersuchung ermöglicht. (informed choice). Als vorbildliches Beispiel kann hier das "Prostate Cancer Risk Management Programme" gelten, das Informationsmaterial für Patienten und das begleitende Schulungsmaterial für Ärzte auf Basis von wissenschaftlichen Grundlagen (evidence) erarbeitete und öffentlich bereitstellt. (PCRMP 2004).

Kriterium 21 behandelt die Frage ob mit den oft übertriebenen Hoffnungen der Öffentlichkeit von den Entscheidungsträgern auf wissenschaftlicher Basis verantwortlich umgegangen wird. Kriterium 22 klärt die Frage, ob

**Das in den USA 2001 publizierte Kriterien System**

Den hohen Anforderungen des im UK entwickelten Systems steht der pragmatische Ansatz der "U.S. Preventive Service Task Force - Nr.3" (USPSTF-3) gegenüber. Die zentrale wissenschaftliche Frage ist nämlich, was mit bereits existierenden Screening-Programmen, wie etwa dem Cervix - Carcinom Screening (PAP Abstrich) getan werden soll. Ein RCT darf aus ethischen Gründen nicht mehr durchgeführt werden, da aus Beobachtungsstudien sehr sicher geschlossen werden kann, dass dieses Programm seit vielen Jahren hoch effektiv ist. Der direkte Nachweis via RCT fehlt somit, wird aber im Kriterium 13 der UK-NSC, und in den in Österreich publizierten Screening-Leitlinien unabdingbar gefordert (Gray & Piribauer 2001). Demzufolge wären bei konsequenter Umsetzung die Cervix Carcinom Screening-Programme weltweit einzustellen.

Diese Hürde wurde in den USA mit Hilfe einer neuen Methodik überwunden. Sie baut in gewissem Sinne alle für ein Screening relevanten Kriterien in ein logisches Gesamtkonstrukt aus Kausalketten ein. Dieses Kausalsystem lässt sich grafisch für den allgemeinen Fall vereinfacht darstellen, und kann für jede Zielkrankheit detailliert werden (Grafik 1).

Die USPSTF arbeitet seit mehr als 10 Jahren im Rahmen des U.S. Public Health Service (Gesundheitsverwaltung der U.S. Bundesregierung). Aufgabe ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens von Screening/Präventionsprogrammen und anderen Leistungen für die öffentliche Gesundheit, wie Impfprogramme und Chemoprophylaxe sowie Beratung (counselling). Mittlerwei-

ein Test auf eine genetische Mutation zu Konsequenzen führt, die für den Betroffenen und ihre Familienangehörigen akzeptabel sind.

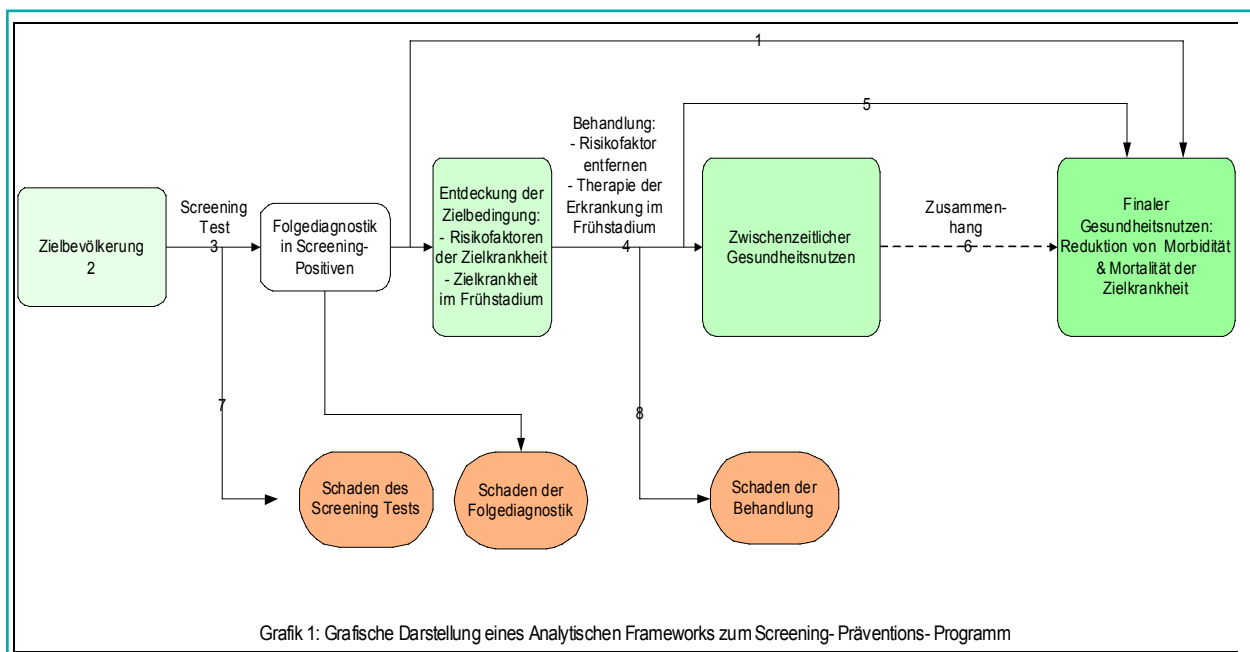
le ist die dritte Edition von Guide to Clinical Preventive Service in Arbeit. Periodische "Updates" von Empfehlungen für Screening-Maßnahmen und Erweiterungen der bestehenden Empfehlungen sind im Internet verfügbar (USPSTF 2004).

Das analytische "framework" (siehe Graphik 1) ermöglicht die Beurteilung der Qualität (Verlässlichkeit) aller bekannten Studien (Evidenz) im Gesamtzusammenhang des Screening-Programmes. Es stellt eine logische Verknüpfung aller Fragestellungen mit allen gefundenen Studien (Evidenz) in Form von 8 Schlüsselfragen dar. Selbst wenn die Antwort für die Schlüsselfrage Nr. 1 fehlt (es ist kein RCT vorhanden) kann durch die Beantwortung der restlichen Schlüsselfragen eine auf Evidenz basierende Gesamtantwort gegeben werden. Die Schlüsselfrage Nr. 2 klärt die Prävalenz der Krankheit, Nr. 3 die Eigenschaften des Screening-Tests. Die weiteren drei Schlüsselfragen behandeln den intermediären bzw. finalen Gesundheitsnutzen (Nr.4, 5, 6). Mindestens 2 Schlüsselfragen eruieren gezielt das Schadensausmaß (Nr.7, 8).

Die Qualität aller gefundenen Studien/Evidenz für jede der Schlüsselfragen wird nach einem 3-Kategorien-Schema bewertet (gut/befriedigend/schwach).

Die logische kausal zusammenhängende Kette dieser bewerteten Einzelevidenzen kann nun die (indirekte) "Gesamt"-Evidenz mit angemessener Qualität für bzw. gegen den Zusammenhang von Screening-Maßnahmen und daraus resultierendem Gesundheitsnutzen erbringen (Harris et al. 2001).

**Grafik 1 Das Analytische Kausalkettensystem zum Screening - "Analytic Framework"**



Grafik 1: Grafische Darstellung eines Analytischen Frameworks zum Screening- Präventions- Programm

Die Zahlen in der Graphik 1 beziehen sich auf folgende Schlüsselfragen:

1. Gibt es direkte Beweise, dass Screening Morbidität und/oder Mortalität der Krankheit reduziert? Ist ein RCT vorhanden?
2. Welche Prävalenz hat die Krankheit in der Zielgruppe? Kann eine Hochrisiko-Gruppe verlässlich identifiziert werden?
3. Kann der Screening-Test die gesuchte Krankheit/ Gesundheitsproblem exakt erkennen (Test-Validität)?
  - a) Wie lautet die Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests?
  - b) Variieren die Testergebnisse je nach durchführender Person signifikant (i.e. Reliabilität)?
  - c) Können durch das Screening-Programm Patienten früher identifiziert und behandelt werden?
4. Reduziert die Behandlung die Inzidenzrate des zwischenzeitlichen Gesundheitsnutzens ("intermediate outcome")?
  - a) Ist die Behandlung unter idealen Bedingungen, wie der klinischen Studie, wirksam?
  - b) Wie verhält sich dazu die Wirksamkeit der Behandlung unter Alltagsbedingungen im Feld ("community settings")?
5. Gibt es eine Behandlung für den klinisch diagnostizierten Patienten, welche bewiesenermaßen die Krankheitsprognose verbessert?
  - a) Wie ähnlich ist der klinisch diagnostizierte Fall dem mittels Screening entdeckten Fall?
  - b) Haben Personen, die beim Screening entdeckt werden, einen größeren Gesundheitsnutzen als jene die klinisch diagnostiziert werden (Nutzensgewinn durch Frühtherapie)?
6. Ist der zwischenzeitliche Gesundheitsnutzen zuverlässig mit der Senkung der Morbidität und/oder Mortalität der Zielkrankheit assoziiert (finaler Gesundheitsnutzen)?
7. Treten beim Screening unerwünschte Nebenwirkungen auf?
  - a) Ist der Screening-Test für die Zielbevölkerung akzeptierbar?
  - b) Was sind die möglichen Schäden des Screening Tests selbst und wie häufig treten sie auf?
8. Hat die Behandlung unerwünschte Nebenwirkungen?

Die Qualität der Summe der Evidenz wie sie im "analytic framework" ermittelt wird fließt im nächsten Schritt in die Entscheidung für einen Empfehlungsgrad ("strength of recommendation") ein. Der Qualität der Evidenz wird zu diesem Zweck mit einem weiteren Faktor kombiniert. Dieser weitere Faktor bewertet das Ausmaß des Netto Nutzens der Intervention. Es wird das Ausmaß des

möglichen Nutzens zum Ausmaß des möglichen Schadens in Beziehung gebracht und der daraus resultierende Netto Nutzen in 4 Stufen, substantiell, moderat, gering, null/negativ diskutiert. Die abschließende Gesamtempfehlung wird in einer der 5 Klassen, A-D, so wie I als Sonderklasse ausgedrückt. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Empfehlungsgrad: Aus der Evidenzstärke (vertikal) und Ausmaß des Nettonutzen (horizontal) ergibt sich der Grad der Gesamtempfehlung für ein bestimmtes Gesundheitsproblem.

Empfehlungsgrad für eine Intervention bei einem Gesundheitsproblem („condition“)				
Stärke/Qualität der Evidenz	Stärke (Ausmaß) des Netto Nutzen			
	Substantiell	Moderat	Gering	Null/Negativ
Gut	A	B	C	D
Befriedigend	B	B	C	D
Schwach = I	I	I	I	I

**Definition der Empfehlungsgrade:**

- A** - Empfehlung: Die USPSTF spricht eine starke Empfehlung für die Einführung eines Screening-Präventions-Programms aus. Es wurde gute Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden und der Nutzen überwiegt substantiell den Schaden (substantieller Netto Nutzen).
- B** - Empfehlung: Die USPSTF spricht eine Empfehlung für die Einführung eines Screening-Präventions-Programms aus. Es wurde mindestens befriedigende Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden und der Nutzen überwiegt entweder substantiell oder moderat den Schaden (substantieller oder moderater Netto Nutzen).
- C** - Empfehlung: Die USPSTF gibt weder eine Empfehlung für noch gegen die Einführung eines Screening-Präventions-Programms ab. Es wurde mindestens befriedigende Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden, aber die Nutzen/Schadensbilanz ist zu ungünstig (Netto Nutzen gering), um eine allgemeine Empfehlung zu rechtfertigen.



- D** -Empfehlung: Die USPSTF spricht eine Empfehlung gegen die Einführung eines Screening-Präventions-Programms aus. Es wurde zumindest befriedigende Evidenz für einen fehlenden Gesundheitsnutzen gefunden, oder der Schaden überwiegt den Nutzen (Null- oder Negativ-Netto Nutzen).
- I** - Empfehlung: Die USPSTF stellt fest, dass die Stärke/Qualität der Evidenz unzureichend ist, um eine Empfehlung für oder gegen die Einführung eines Screening-Präventions-Programms auszusprechen. Es fehlt die Evidenz für bzw. gegen den Gesundheitsnutzen; oder die Evidenz ist von minderer Qualität; oder die Evidenz ist widersprüchlich und der Nettonutzen kann nicht bestimmt werden.

### Diskussion

Das analytische Kausalkettensystem ("Analytic Framework") der USPSTF-3 bildet ein flexibles System in dem der ständig fließende neue Erkenntniszuwachs der Wissenschaft in bereits bekannte Tatsachen zu Prävention und Screening eingefügt werden kann. Jede neue relevante Studie kann an einem beliebigen und klar definierten Punkt des "Analytic Framework" die Ergebnisse bisheriger Studien/Expertenmeinungen (= Evidenz) bestätigen, in Frage stellen oder widerlegen.

Damit ist eine transparente wissenschaftsbasierte Diskussion über den Nutzen/Schaden einer Screening oder Beratungsmaßnahme im Rahmen von präventiven Aktivitäten und Interventionen möglich. Weites können bestehende Programme gut gewartet und "runderneuert" werden.

In Anlehnung an dieses Verfahren können auch bereits bestehende Screening-Programme rational im Sinne

### Literatur

Die drei oben vorgestellten Kriterien - Systeme, Wilson-Jungner, UK-NSC, USPSTF-3, aufbereitet aus den englischen Originaltexten, sowie entsprechende deutschen Übersetzungen, werden simultan auf der Webseite der Forschungsgesellschaft Joanneum in Graz

### References

- Brindle, P. & Fahey, T. 2002, "Primary prevention of coronary heart disease", *BMJ*, vol. 325, no. 7355, pp. 56-57.
- Gray, J. A. 1997, *Evidenc-based Healthcare* Churchill Livingston, London.
- Gray, J. A. 1998, "The first report of the National Screening Committee", *J.Med.Screen.*, vol. 5, no. 4, p. 169.
- Gray, J. A. 2003, "Screening in England, NSC Programmes Director's Report", Screening in England.
- Gray, J. A. & Piribauer, F. 2001, "Realising the potential benefit of screening. Comment on the outcomes of the first Austrian Screening Guidelines Consensus Conference", *Wien.Klin.Wochenschr.*, vol. 113, no. 1-2, pp. 4-6.
- Harris, R. & Lohr, K. N. 2002, "Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force", *Ann.Intern.Med.*, vol. 137, no. 11, pp. 917-929.
- Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., & Atkins, D. 2001, "Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process", *Am.J.Prev.Med.*, vol. 20, no. 3 Suppl, pp. 21-35.

des Patienten Nutzens bewertet werden. Die Anwendung auf das österreichische System der Vorsorgeuntersuchung, das seit 30 Jahren fast unverändert im primären Gesundheitssystem flächendeckend durchgeführt wird kann so untersucht werden. Die Schwäche im USPSTF-3 System, die Frage nach der konkreten Umsetzung, also eine Public Health Management Frage könnte durch Anwendung des englischen Systems mit dessen Stärken im Management - Teil im Bereich vier ("the screening programme") ausgeglichen werden.

Bei der Bewertung der bestehenden Screening-Programme in Österreich sowie bei der Neuschaffung und Reformierung (wie etwa die Vorsorgeuntersuchung neu) soll an den oben genannten internationalen wissenschaftlichen Anforderungen nicht mehr vorbei geplant werden.

(<http://www.healthgate.at>) und des Zentrums für angewandte Epidemiologie und Gesundheitspolitik in Wien (<http://www.zaeg.at>) als Ergänzung zu diesem Editorial publiziert.

PCRMP. Prostate Cancer Risk Management: UK Information Pack. NHS . 2004. NHS Cancer Screening Programmes. 9-3-2004.

Ref Type: Electronic Citation

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. 1996, "Evidence based medicine: what it is and what it isn't", *BMJ*, vol. 312, no. 7023, pp. 71-72.

Schmid, D. & Piribauer, F. **Die 10 WHO Screening Prinzipien 1968 und 2002 - Einführung und Überblick.** [www.zaeg.at](http://www.zaeg.at) . 5-4-2004.

Ref Type: Electronic Citation

Tannock, I. F. 2002, "Eradication of a disease: how we cured symptomless prostate cancer", *Lancet*, vol. 359, no. 9314, pp. 1341-1342.

USPSTF. Guide to Clinical Preventive Services. <http://www.ahrq.gov/> [3]. 2004. 5-4-2004.

Ref Type: Electronic Citation

Wilson, J. M. & Jungner, Y. G. 1968, "[Principles and practice of mass screening for disease]", *Bol.Oficina Sanit.Panam.*, vol. 65, no. 4, pp. 281-393.