

>> Screening

„Screening, die Vorsorgeuntersuchung augenscheinlich Gesunder, ist zweifellos eine der wichtigsten Maßnahmen, um symptomlose Erkrankungen oder auch bereits Gefährdungen frühzeitig erkennen zu können. Wenn es eine Möglichkeit gibt, beispielsweise Krebs rechtzeitig zu erkennen, warum sollte auch nur ein vernünftiger Mensch den Sinn solcher Tests hinterfragen? Wer sich testen lässt, weiß doch dann, ob er/sie gesund oder krank ist und hat in letzterem Fall größere Heilungschancen ...“¹

Die möglichst lückenlose Teilnahme an Screening-Programmen gilt als wichtiges gesundheitspolitisches Ziel. Dürfen die Gefahren von Krebs ein wenig pointierter dargestellt werden, um dieses Ziel zu erreichen?

Vorsicht, die Regeln der kurativen Medizin können nicht ohne weiteres auf die Untersuchung Gesunder angewendet werden. Wird eine Erkrankung gesucht, die in der Bevölkerung nur selten vorkommt, kann selbst bei scheinbar hochempfindlichen Tests die Zahl der falschen Befunde weit größer sein als die der richtigen.

Dieser TGAM-Newsletter versucht, das Thema Screening von verschiedenen Seiten zu beleuchten – wir hoffen, damit auch Ihr Interesse für unser Experten-Meeting „Mammographie-Screening“ am 03. 02. 2014 zu wecken.

Internationale Vorgangsweise beim mammographiegestützten Brustkrebscreening

Die WHO empfiehlt das Mammographie-Screening im Abstand von 2–3 Jahren für Frauen von 50–69.

The screenshot shows the WHO website interface. At the top, there are language options: العربية, 中文, English, Français, Русский, Español. Below this is the WHO logo and a search bar. The main content area is titled 'Cancer' and 'Screening for Breast Cancer'. A red box highlights the WHO recommendation: 'WHO (2002/2007) 50 bis 69 Jahre alle 2 -3 Jahre'. The text on the page discusses the benefits of screening, mentioning that it reduces mortality from breast cancer by up to one-third among women aged 50-69 years. It also notes that screening should be done every 2-3 years.

1 „Zahlenspiele in der Medizin – eine kritische Analyse“. Wild C., Piso B. (Hrsg.), Kapitel „Vorsorgeuntersuchungen halten Sie gesund“, Orac 2010

Die Europäische Union hat im Jahr 2003 die Mitgliedsstaaten zur Implementierung von organisierten Screening-Programmen für alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren aufgerufen. Bereits seit dem Jahr 1993 existieren Umsetzungsleitlinien in Form der „European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis“.



Qualitätsmanagement nach EU-Leitlinien heißt:

- Organisatorische Vorgaben**
 - Organisierte Einladung
 - Screening-Untersuchung in eigenen Einrichtungen (niederschwelliges Angebot)
 - Frauen 50 bis 69 Jahre (größter Benefit)
 - zweijährige Untersuchungsintervalle
 - Teilnehmerrate zwischen 70 und 75 Prozent
 - Technische Qualitätssicherung der Mammographiegeräte



Das „Modell Tirol“ erweitert das Mammographie-Screening auf die Altersgruppe von 40–49 und bietet es für Frauen im Alter zwischen 40 und 59 Jahren im jährlichen Intervall an.

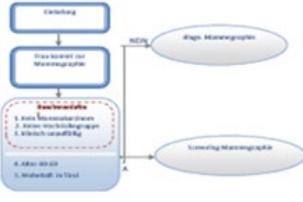



Organisiertes Mammographie-Screening-Projekt Tirol – Ein fließender Übergang vom opportunistischen in das organisierte Screening-Programm: Ergebnisse des Pilotjahres

Willi Oberaigner, Innsbruck,
 Wolfgang Buchberger, Innsbruck
 Thomas Frede, Innsbruck
 Martin Daniaux, Innsbruck
 Rudolf Knapp, Kufstein
 Christian Marth, Innsbruck
 Uwe Siebert, Hall in Tirol



Einladungssystem



- Zielgruppe: Alter 40-69
- Intervalle:
 - 40-59: einjährig
 - 60-69: zweijährig
- Pilotjahr: Innsbruck Stadt und Innsbruck Land, ca. 40% der Tiroler Bevölkerung
- Einladungsmanagement: Persönliche Einladung durch Tiroler Gebietskrankenkasse (alle sozialversicherten Frauen); ohne Terminvereinbarung
- Zuweisung über Hausarzt/Gynäkologen notwendig

GND 07, September 2010 (Mannheim): Mammographie-Screening Tirol



Vorsorgeuntersuchung Neu



Wissenschaftliche Grundlagen

Das Österreichische Vorsorgeuntersuchungs-Programm sah seit 2005 ein zweijährliches Screening zwischen 40 und 69 vor – mit dem Hinweis, dass zwischen 40 und 49 Jahren kein gesicherter Nutzen bestünde. Ab 2014 wird das bisherige opportunistische Screening durch ein Einladungssystem abgelöst.

VORSORGE-FRÜHERKENNUNGSPROGRAMM FÜR ÖSTERREICH ÜBER DIE LEBENSZEIT (INTERVALLE) BERUHEND AUF INTERNATIONALEN EVIDENZ-BASIERTEN LEITUNNIEN – STAND 2005

Gesundheitsziel	Altersgruppe												
	19–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	> 80
Karzinome													
Karzinomrisikoanamnese: einmal erheben und in angemessenem Intervall aktualisieren													
Zervixkarzinom	die ersten 3 Abstriche im Abstand von 1 Jahr, wenn negativ dann alle 3 Jahre												
Mammakarzinom	zur Diskussion < Alle 2 Jahre >												
Kolorektalkarzinom	< Jährlich Hämoccult, alle 5 Jahre Sigmoido- bzw 10 Jahre Kolonoskopie ⁵												
kardiovaskuläre Erkrankungen													
kardiovaskuläre Risikoanamnese: einmal erheben und in angemessenem Intervall aktualisieren													
Rauchen	< Alle 3 Jahre > < Alle 2 Jahre >												
Alkohol	< Alle 3 Jahre > < Alle 2 Jahre >												
Übergewicht	< Alle 3 Jahre > < Alle 2 Jahre >												
arterieller Blutdruck	< Alle 3 Jahre > < Alle 2 Jahre >												
Hyperlipidämie ¹	Risiko-Gruppenscreening < Alle 4 Jahre >												
Typ-2-Diabetes ²	Risiko-Gruppenscreening < Alle 4 (3 bis 5) Jahre >												
Anderes													
Parodontalerkrankung	< Alle 6 Jahre >												
Glaukom-Risiko-Gruppenidentifikation ³	Risikoanamnese: einmal erheben, in angemessenem Intervall aktualisieren												
Senium													
Hörminderung/Hörverlust	< Alle 2 Jahre >												
altersbedingte Sehschwäche	< Alle 2 Jahre >												
Glaukom-Screening im Alter ⁴	Sicherung augenärztlicher Kontrolle												
Beratung													
Beratung zur körperlichen Aktivität	< Alle 6 Jahre > < Alle 4 Jahre >												
PSA-Bestimmung	Ab 50 nach adäquater und wahrheitsgetreuer ärztlicher Aufklärung ausschließlich auf Wunsch des Screenees												

Das österreichische Brustkrebs-Screeningprogramm startet mit 01. 01. 2014

Die Untersuchung wird für alle Frauen zwischen 45 und 69 empfohlen. Diese werden mittels Brief in einem Intervall von zwei Jahren zur Mammographie eingeladen. Verfechter des „Modells Tirol“ befürchten eine Verschlechterung der Versorgung durch den Übergang auf zweijährliche Intervalle. In den Medien werden sogar jährliche Mammogramme ab 35 kolportiert².

Die Beweislage dafür, dass das Mammographie-Screening in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren die Brustkrebssterblichkeit verringert, ist weitaus schwächer als jene für die älteren Frauen. Die untere Altersgrenze mit 45 Jahren in der österreichischen Empfehlung stellt einen Kompromiss zwischen den Verfechtern der Altersgrenze ab 50 und den Anhängern des Screenings ab 40 dar. Bei der oberen Altersgrenze von 70 Jahren sind sich die Experten einig, dass die vorliegende Datenlage zu wenig aussagekräftig ist, um ein Screening zu empfehlen. Das österreichische Programm sieht auch eine „freiwillige“ Teilnahme schon ab 40 und bis 75 vor.

Wesentliche Grundlage jedes Vorsorgeuntersuchungs-Programmes muss das Bekenntnis zur informierten Entscheidungsfindung sein.

Informierte Entscheidungsfindung

Untersuchte, bzw. Klienten, haben ein Recht, wissenschaftliche Ergebnisse so dargestellt zu bekommen, dass sie eine informierte Entscheidung treffen können. Diese Ergebnisse müssen unter gleichwertiger Betonung des möglichen Nutzens, des fehlenden Nutzens bzw. des möglichen Schadens vermittelt werden.

Jede Screeningmethode birgt auch Risiken. Deshalb ist es wichtig, die betroffenen Frauen **vor** einer Teilnahme an der Brustkrebsfrüherkennung im Sinne dieser informierten Entscheidungsfindung über die positive, aber auch über die möglichen negativen Konsequenzen aufzuklären.

Wie können Nutzen und Risiken von Screenings ausgewogen und allgemein verständlich dargestellt werden?

Ausgewogene Darstellungsform und Information

„Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, ist in den letzten dreißig Jahren deutlich gestiegen. **Jedes Jahr werden rund 4.800 Österreicherinnen mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert**, 1.600 sterben infolge eines Karzinoms. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren ... **Wissenschaftliche Studien und internationale Erfahrungen haben gezeigt, dass mit dem bevölkerungsbezogenen, qualitätsgesicherten Mammographie-Screeningprogramm nach EU-Leitlinien die Sterblichkeit um bis zu dreißig Prozent gesenkt werden kann** ...“ schreibt „Gesundheit Österreich“³

Zu diesem Thema schreibt Franz Piribauer in „Zahlenspiele in der Medizin“:

Gesamterkrankungszahl

„Jedes Jahr werden rund 4.800 Österreicherinnen mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert.“

„Die Nennung der Gesamterkrankungszahl stellt ein klassisches Beispiel unausgewogener Information für Frauen dar. Kaum jemand (außer er/sie ist von Beruf StatistikerIn) kann sich vier Millionen Frauen in Österreich in Relation zu der Gesamtzahl

² <http://www.mamazone.it/aktivitaeten/initiativen/2008/vortrag-von-prof-dr-marth-in-toblach/> | <http://www.meinbezirk.at/innsbruck/chronik/brustkrebs-rechtzeitig-vorsorgen-d500674.html>

³ <http://www.goeg.at/de/Bereich/Mammographie-Screening.html> Als nat. Forschungs- und Planungsinstitut für das Gesundheitswesen und als entsprechende Kompetenz- und Förderstelle für die Gesundheitsförderung wurde die Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) am 01. 08. 2006 per Bundesgesetz errichtet. Alleingesellschafter der Gesundheit Österreich ist der Bund, vertreten durch den Bundesminister für Gesundheit.

der von Krebs betroffenen Frauen vorstellen und daraus Schlussfolgerungen für das eigene Krebsrisiko ableiten. Dazu kommt, dass diese Zahlen umso bedrohlicher wirken, je größer das Land ist. Diese Art der Risikodarstellung wäre in einem Screening-Programm in Großbritannien beispielsweise heute nicht mehr zugelassen, da Frauen bei der Entscheidung für oder gegen Screening in die Irre geführt werden könnten. Statt dessen fordern ExpertInnen für Risikokommunikation und Patienteninformation, die angegebenen Zahlen in Relation zu einer vorstellbaren Größe, wie z. B. 1.000 Frauen, zu bringen ...⁴

Relative Risikoreduktion (RRR)

„... Wissenschaftliche Studien und internationale Erfahrungen haben gezeigt, dass [...] die Sterblichkeit um bis zu dreißig Prozent gesenkt werden kann ...“

Diese Darstellungsform verleitet zur Annahme, dass das Leben von 30 % der Screening-Teilnehmerinnen gerettet würde. Die Darstellung in relativen Prozent verzerrt Größenordnungen bei Ereignissen, die selten vorkommen. Relative Prozentangaben werden vielfach dazu verwendet, ein Problem in der Öffentlichkeit ins „rechte Licht“ zu rücken. Sachliche Patienteninformati- onen sollten auf diese Art der Darstellung bewusst verzichten und stattdessen die Darstellung der natürlichen Häufigkeiten verwenden.

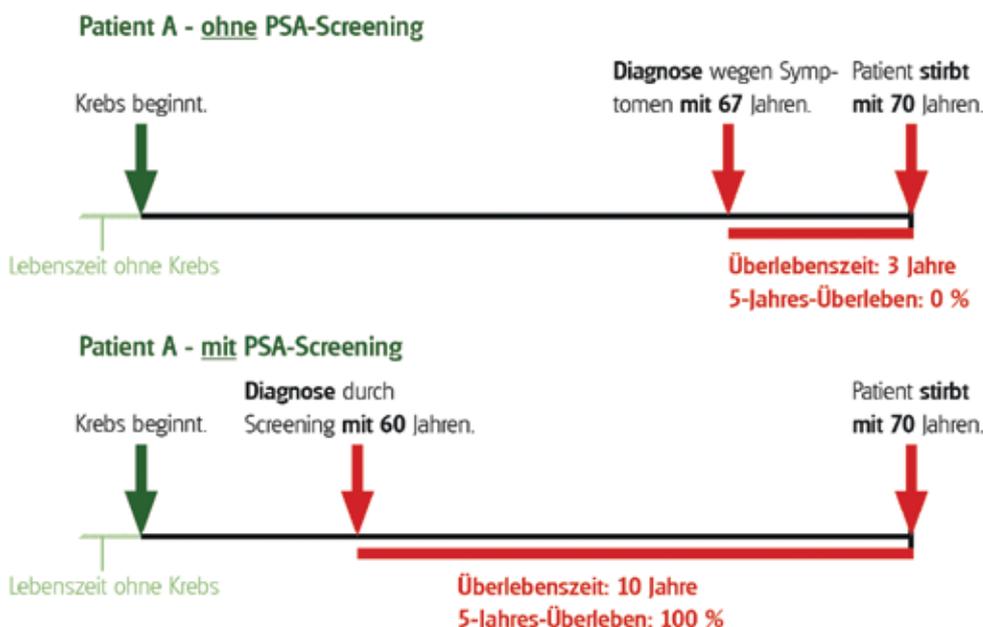
Stellen wir das Problem mit den absoluten Zahlen der Studien dar:

Wenn 2.000 Frauen 10 Jahre lang regelmäßig ein Mammogramm machen lassen, sterben im Lauf dieser 10 Jahre etwa 7 Frauen an Brustkrebs. Ohne die Reihenuntersuchung würden etwa 8 Frauen sterben; somit ergibt sich eine relative Risikoreduktion von 12,5 %. **Absolut reduziert sich das Risiko allerdings nur um 0,05 %.**⁵

Rudi Giuliani und das relative Überleben

„Ich hatte vor 5 Jahren Prostatakrebs. Meine Chance, ihn zu überleben – und Gott sei Dank, ich wurde ich geheilt – betrug in den Vereinigten Staaten 82 %. Meine Chance in England wäre nur 44 % gewesen“, verkündete Rudi Giuliani, Bürgermeister von New York, 2007 und rief zur Teilnahme an der Initiative des US-Kongresses für jährliche PSA-Tests auf. Was Rudi Giuliani nicht wusste, ist, dass 5-Jahres-Überlebensraten nicht mit der Sterblichkeit übereinstimmen.

Tatsächlich ist die Sterblichkeit an Prostatakrebs in den USA gleich groß wie in England. Die scheinbaren Unterschiede entstehend durch das Phänomen der vorgezogenen Diagnose bei intensivem Screening. Tatsächlich hat der Brite eine längere Lebensspanne, in der er noch nicht durch das Wissen um eine Krebsdiagnose belastet ist.⁶



Lead Time Bias/Vorlaufzeiteffekt PSA-Screening; Abb. nach Wegwarth et al., 2012. Do physicians understand cancer screening statistics? Ann. Int. Medicine 156:340-349

4 „Zahlenspiele in der Medizin – eine kritische Analyse“. Wild C., Piso B. (Hrsg.), Orac 2010

5 „Risiko: Wie man die richtigen Entscheidungen trifft“. Gigerenzer G., Bertelsmann 2013.

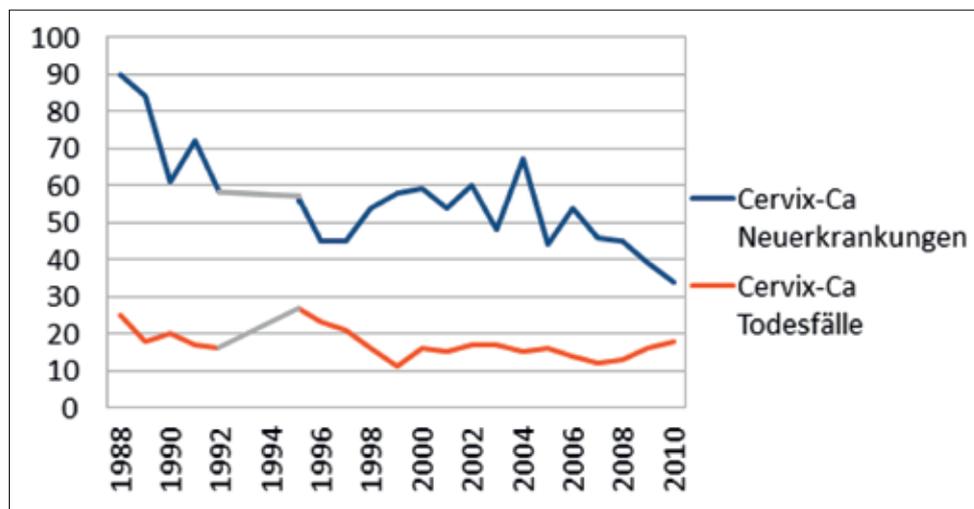
6 „Better Doctors, Better Patients, Better Decisions: Envisioning Health Care 2020“ Gigerenzer G., Muir Gray JA, The MIT-Press 2011

Was sind Überdiagnosen?

Bei Einführung einer Früherkennungsmaßnahme steigt die Zahl der Neuerkrankungen zu Beginn immer an, weil sie latente Erkrankungen findet, die ohne Screening erst später manifest geworden wären. Je nach Art der Erkrankung wird mit einem Anstieg der Neuerkrankungsrate in den ersten 5 Jahren nach Beginn einer Screening-Maßnahme zu rechnen sein. Im weiteren Verlauf sind mehrere Varianten möglich:

1. Durch ein erfolgreiches Screening kehrt die Neuerkrankungsrate nach vorübergehendem Anstieg nach einiger Zeit auf das Ausgangs-Niveau zurück, die Sterblichkeit sinkt durch Erkennung früherer Stadien.
2. Die Neuerkrankungsrate bleibt dauerhaft erhöht, die Sterblichkeit sinkt. Das Screening verhindert Sterbefälle; aber Tumore, die ohne Früherkennung nie zur Erkrankung geführt hätten, werden entdeckt. Dies bezeichnet man als Überdiagnose.
3. Die Neuerkrankungsrate bleibt dauerhaft erhöht, die Sterblichkeit sinkt nicht; das Screening hat keinen Nutzen.

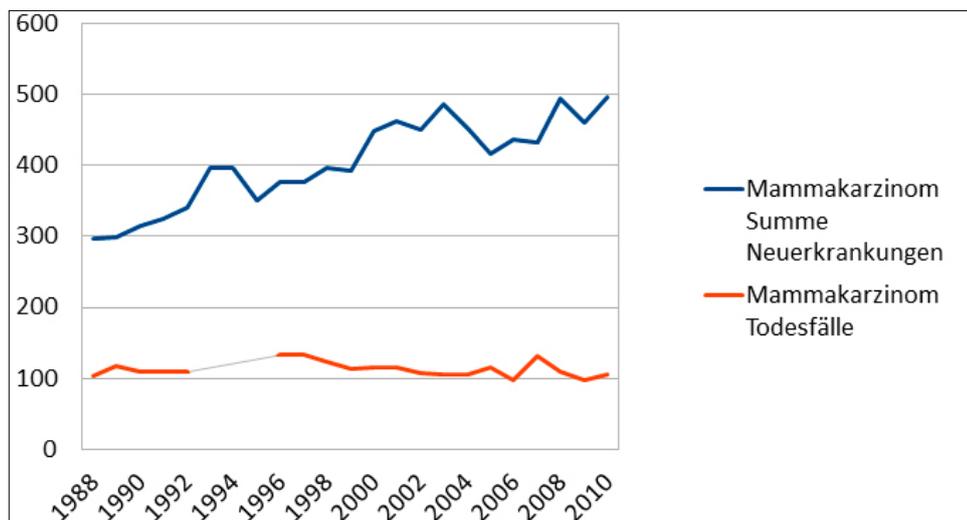
Invasives Cervix-Karzinom: Erkrankungs- und Sterbefälle in Tirol seit 1988



Anmerkung: Daten 1994 nicht verfügbar.

Zwar ist die Zahl der diagnostizierten Cervicalen intraepithelialen Dysplasien (CIN) durch die Intensivierung des PAP-Screenings deutlich angestiegen, Erkrankungen und Todesfälle an invasivem Cervixkarzinom sind jedoch deutlich rückläufig - ein Beispiel für ein erfolgreiches Screening-Programm.

1988 starb in Tirol jede 3. Frau an Brustkrebs, 2010 nur mehr jede 5. – ein Erfolg des Screenings?



Anmerkung: Daten Todesfälle 1994 nicht verfügbar.

Die Zahl der Todesfälle hat sich in dieser Grafik mit ca. 100 Frauen/Jahr in den 22 Jahren praktisch nicht geändert, aber die Zahl der Neuerkrankungen ist von 300 auf 500 angestiegen. Die Zahl der Frauen in Tirol ist von rund 320.000 im Jahr 1988 bis 2010 auf rund 355.000 etwa um 10 % angestiegen; das bedeutet, die Sterblichkeit ist etwas zurückgegangen, die Neuerkrankungsrate ist aber mit 60 % weit mehr gestiegen. Mammographie entdeckt auch Tumore, die aufgrund ihres langsamen Wachstums nie

zu einer schwerwiegenden Krebserkrankung geführt hätten (Überdiagnose). Da es jedoch nicht möglich ist, zwischen den gefährlichen und den harmlosen Zellveränderungen und Krebsformen zu unterscheiden, müssen derzeit alle behandelt werden.

Die Mammographie-Studien

Alle Studien, die bei Patientinnen wichtige Daten erhoben haben, sind in den Jahren 1963 bis 1982 begonnen worden und haben eine Nachbeobachtungszeitraum von 13 und mehr Jahren.

Von insgesamt 11 Studien, die circa 400.000 Patientinnen mit und ohne Mammographie verglichen, sind nur drei Studien mit mittlerer Datenqualität zu bewerten: Canada A und B und Malmö.

Gemeinsame Auswertung aller Altersgruppen nach 10 Jahren Screening und insgesamt 13 Jahren Nachbeobachtung

Studie	Teilnehmerzahl		Sterbefälle Brustkrebs		Sterbefälle gesamt		Brustkrebs-Operationen	
	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle	Screening	Kontrolle
Canada A, 1981	25.214	25.216	105	108	413	413	415	313
Canada B, 1981	19.711	19.694	107	105	737	690	448	351
Malmö 1976	20.695	20.783	87	108	2.537	2.593	561	419
Gesamt	65.620	65.693	299	321	3.687	3.696	1.424	1.083

Welche Auswirkung hatte die Mammographie auf die Sterblichkeit?

Die Gesamtauswertung dieser 3 Studien umfasst ca. 130.000 Frauen. In der Mammographie-Gruppe sind 22 Frauen weniger an Brustkrebs gestorben, also eine von 3.000 Frauen, die 10 Jahre lang zur Mammographie gingen. Bei der Gesamtsterblichkeit fand sich kein Unterschied.

Wie viele Übertherapien gab es?

Durch die Mammographie stieg die Zahl der Brustoperationen von 1.083 auf 1.424 um 341 an, das ist etwa ein Drittel mehr im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezogen auf die 22 durch das Screening geretteten Frauen ergibt sich: Je einem verhinderten Sterbefall stehen in 13 Jahren 15 Überdiagnosen und Übertherapien gegenüber.

Wie sicher sind Screening-Tests?

Die Prävalenz höhergradiger Cervixdysplasien wird mit 2,6 % angegeben, das bedeutet 26 von 1.000 Frauen haben diese Veränderung. Kein Test kann alle vorhandenen Erkrankungen finden, beim PAP geht man von einer Empfindlichkeit (Sensitivität) von etwa 60 % aus. Diese überraschend niedrige Empfindlichkeit ist von der Abnahmetechnik und von der Laborqualität abhängig. Von den 26 Dysplasien werden bei einmaliger PAP-Testung 16 entdeckt und 10 nicht erkannt.

Schätzungen zufolge zeigt der PAP-Test in ca. 95 % das richtig negative Resultat; anders ausgedrückt: Die Spezifität des PAP-Tests beträgt 95 %. Das bedeutet: In 5 % der Untersuchungen liefert die PAP-Testung ein falsch positives Resultat.

Biostatistik für den Hausarzt

Keine Angst, es ist ein ganz kurzes Rechenbeispiel:

Bei 1.000 gesunden Frauen würde dieser Test in 50 Fällen ein falsch positives Resultat zeigen. Da nicht alle 1.000 Frauen gesund sind – 26 von ihnen haben eine höhergradige CIN – beträgt die Zahl der falsch positiven Befunde etwas weniger als 50; nämlich 48. Zu diesen kommen 16 von den 26 Erkrankten, deren Befund richtig positiv ist. Insgesamt finden wir 48 + 16 = 64 positive PAP-Befunde.

Vier-Felder-Tafel⁷

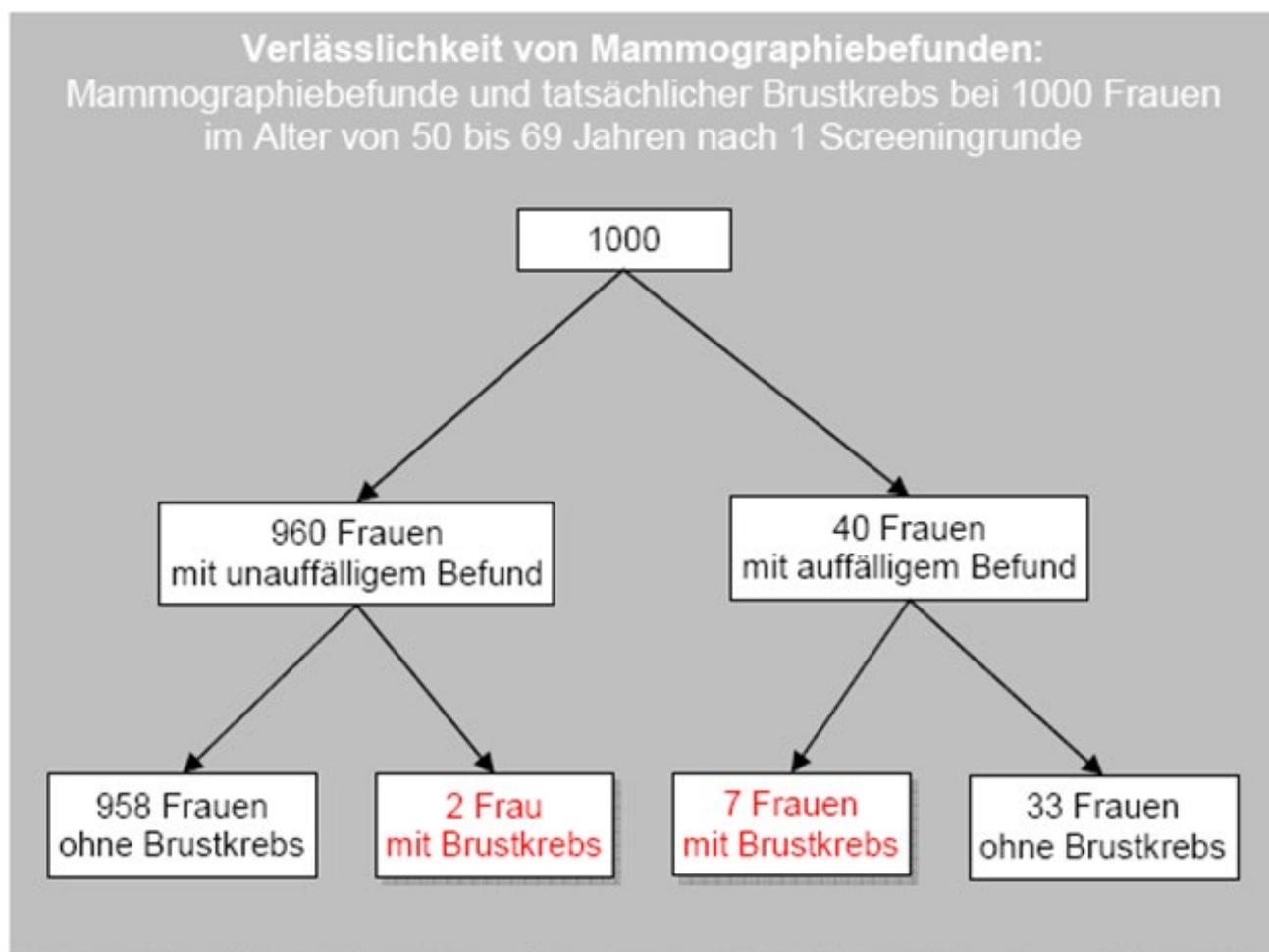
Einmaliger PAP-Test 1.000 Frauen	Cervixdysplasie	
	Vorhanden: 26 x	Nicht vorhanden: 974 x
PAP-Test ist 64 x positiv	16 x richtig positiv	48 x falsch positiv
PAP-Test ist 936 x negativ	10 x falsch negativ	926 x richtig negativ

Anders herum: Von den 64 positiv getesteten Frauen sind 66 % gesund (n=48). Von 936 negativ getesteten Frauen ist 1 % krank (n=10).

Das ist verblüffend: Trotz hoher Spezifität (95 %) und nur bescheidener Sensitivität (60 %) ist die Zahl der falsch positiven Resultate wesentlich höher, als die der falsch negativen (übersehene Erkrankungen).

Die Auswirkung von Sensitivität und Spezifität auf die Zahl der richtigen und falschen Diagnosen hängt sehr stark von der Häufigkeit (Prävalenz) der Erkrankung in der gescreenteten Gruppe ab, **bei niedriger Prävalenz ist der Anteil falsch positiver Resultate stets größer.**

Die Darstellung mit Hilfe der Vier-Felder-Tafel ist Standard in der EbM, erfordert aber einige Konzentration. Mancher Patient oder Arzt wird sich in einer graphischen Darstellungsform besser orientieren können, hier wieder am Beispiel der Mammographie⁸:



⁷ Evidence-based Public Health, Gerhardus et al. 2010

⁸ Brustkrebsfrüherkennung - Recherche und Aufbereitung von Kennzahlen für eine informierte Entscheidung. Medizinische Universität Graz, EbM-Review-Center 2013, S. 31

Der Reflex „Screen early, screen often“ führt besonders bei niedriger Prävalenz der gesuchten Erkrankung unweigerlich zu einem überproportionalen Anstieg der Überdiagnosen. Deshalb sind Screening-Intervalle immer ein Kompromiss. Die Regeln der kurativen Medizin können nicht ohne weiteres auf die Untersuchung Gesunder angewendet werden; der Versuch, falsch negative Befunde und Intervall-Karzinome durch kürzere Untersuchungsintervalle zu vermindern, kann auch mehr schaden als nutzen!

Das Redaktionsteam der TGAM wünscht Ihnen ein glückliches Neues Jahr, hofft Ihr Interesse für das sehr komplexe Thema Screening geweckt zu haben und freut sich auf ein Wiedersehen am 03. 02. 2014 beim 2. TGAM-Experten-Meeting „Mammographie-Screening“.

©TGAM 2014



Der Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung durch die *Hypo Tirol Bank*.

HYPO TIROL BANK
Unsere Landesbank.

