Diplomarbeit

Überdiagnostik in Screeningprogrammen

Wissensstand von MedizinstudentInnen in Österreich

eingereicht von

Anna Hansemann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Martin Sprenger

ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Éva Rásky

Steyr, 11.07.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Steyr, am 11.07.2016 *Anna Hansemann eh.*

DANKSAGUNG

Zu allererst möchte ich mich bei meinen Betreuern Dr.med.univ. Martin Sprenger und ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Éva Rásky bedanken. Danke, für die vielen fachlichen Ratschläge, die vielen beantworteten Fragen und das ehrliche Feedback. Und ein besonders großes Dankeschön für eure Geduld, mich so lange bei dieser Diplomarbeit zu betreuen.

Vielen Dank auch an Herrn Hans-Christian Caluba, der mir bei der Erstellung des Fragebogens geholfen hat!

Besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinem Freund Markus, der mich unterstützte wo er konnte und mich anspornte und motivierte. Unseren Kindern Mira und Ronja, die mich vor zu vielen Stunden am Schreibtisch bewahrten. Und meinen Eltern und Geschwistern, die immer wieder als Babysitter einsprangen und mir so das Verfassen dieser Arbeit ermöglichten.

ZUSAMMENFASSUNG

Überdiagnosen sind eine der wichtigsten Risiken von Screeninguntersuchungen. Dabei werden Tumore entdeckt, welche dem/der PatientIn zu Lebzeiten keine Probleme verursacht hätten, da sie entweder im Wachstum stagnieren oder sich sogar selbständig zurückbilden. Je nach Krebsart werden unterschiedlich viele Tumore überdiagnostiziert. So zeigen aktuelle Studien, dass durch das Brustkrebsscreening etwa 30% aller Tumore überdiagnostiziert werden. Beim Prostatakarzinomscreening liegt die Rate der Überdiagnosen bei etwa 20-30%. Da sowohl beim Gebärmutterhalsscreening sowie beim Screening auf Darmkrebs das Erkennen von Vorläuferläsionen im Vordergrund steht, sind Überdiagnosen hier schwieriger festzustellen.

Um den Wissensstand von MedizinstudentInnen zu diesem Thema zu ermitteln führte ich eine Umfrage mittels Online-Fragebogen durch. 555 Studierende nahmen daran teil, 482 (87%) dieser Studierende füllten den Fragebogen vollständig aus. Dabei wurde ermittelt ob Studierende Nutzen und Schaden von Screeninguntersuchungen bewerten können, welche Risiken von Screeninguntersuchungen genannt werden und insbesondere ob Überdiagnosen bekannt sind. Außerdem wurde gefragt wie Nutzen und Schaden von Brust- und Prostatakrebsscreening eingeschätzt werden.

Ergebnisse: Über 90% der Studierenden konnten Angaben zur Wirksamkeit von Screeninguntersuchungen nicht richtig interpretieren. So wurden eine erhöhte 5-Jahresüberlebensrate und ein früherer Diagnosezeitpunkt fälschlicherweise als Beweis dafür gesehen, dass Screening Leben rettet. Nur 6,3% der Studierenden nannten Überdiagnosen auf die Frage nach Risiken und Nebenwirkungen von Screeninguntersuchungen. Die meisten Studierenden konnten Nutzen und Risiko des Brustkrebsscreenings richtig einschätzen. Die Vorteile des Prostatakrebsscreenings wurden jedoch von den meisten Studierenden überschätzt, während die Häufigkeit von Überdiagnosen unterschätzt wurde.

Die Arbeit zeigt, dass weitere Aufklärung von StudentInnen sowie ÄrztInnen notwendig ist, um schließlich den PatientInnen eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

ABSTRACT

Overdiagnosis is one of the main risks in Cancer Screening. This means, that there are cancers diagnosed which would never lead to any harm in a patient's lifetime, as they won't progress or even regress spontaneously. As these cancers cannot be distinguished from aggressive cancer, overdiagnosis always leads to overtreatment.

Different cancer screening programs lead to different amounts of overdiagnosis. Recent studies show that in breast cancer screening about 30% of all tumors are overdiagnosed. In prostate cancer screening the number is between 20% and 30%. In cervical cancer screening and colorectal cancer screening it is more complicated to evaluate the amount of overdiagnosis, as the screening targets are precursor lesions like intraepithelial neoplasia or adenomas.

To see how much students of the Medical University of Graz know about the benefits and risks of screening I designed a survey, which was sent via e-mail to every medical student of the university. 555 students replied of which 482 (87%) completed the survey. I evaluated how screening statistics were interpreted, which risks students know about screening, and how much they know about overdiagnosis. Furthermore the students had to answer questions specific to breast and prostate cancer screening.

Results: Most of the students could not interpret screening statistics correctly. Especially a higher 5-year survival rate and a higher rate of early stage tumors identified through screening were misinterpreted as evidence that screening would save lives. Only 6.3% of the students thought about overdiagnosis as a risk of screening. Most of the students could answer the questions about risks and benefits of breast cancer screening correctly. However, the benefits of prostate cancer screening were overestimated whereas its risk of overdiagnosis was mostly underestimated.

My results show that there is a high need to educate medical students - as well as doctors- about the risk of overdiagnosis. Only well informed doctors can help their patients make an informed decision about whether to be screened or not.

INHALTSVERZEICHNIS

Danksagung III

Zusammenfassung IV

Abstract V

Glossar und Abkürzungen 8

Abbildungsverzeichnis 10

Tabellenverzeichnis 12

1 Einleitung 13

2 Was ist Screening? 14

3 Was sind Überdiagnosen? 19

4 Brustkrebsscreening 25

4.1 Allgemeines 25

4.2 Überdiagnosen 28

4.2.1 Auswirkungen 34

4.2.2 Konsequenzen 35

5 Prostatakrebsscreening 40

5.1 Allgemeines 40

5.2 Überdiagnosen 42

5.2.1 Auswirkungen 48

5.2.2 Konsequenzen 50

6 Gebärmutterhalskrebsscreening 51

6.1 Allgemeines 51

6.2 Überdiagnosen 54

6.2.1 Auswirkungen 59

6.2.2 Konsequenzen 62

7 Darmkrebsscreening 65

7.1 Allgemeines 65

7.2 Überdiagnosen 69

7.2.1 Auswirkungen 71
7.2.2 Konsequenzen 72
8 Wissensstand von MedizinstudentInnen zum Thema Überdiagnosen 75
8.1 Einleitung 75
8.2 Methoden 76
8.3 Ergebnisse 79
8.4 Diskussion 96
9 Literaturverzeichnis ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**
10 Anhang 106

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ACS	American Cancer Society
CIN	cervicale intraepitheliale Neoplasie
CNBSS	Canadian National Breast Screening Study
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DCIS	ductales Carcinoma in situ
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
falsch negativ	negativer Screeningtest, obwohl die gescreente Erkrankung vorliegt. Der Screeningtest versagt in der Erkennung der Krankheit.
falsch positiv	positver Screenningtest, der sich jedoch als falsch herausstellt. Die gescreente Erkrankung liegt also nicht vor.
FOBT	faecal occult blood test; Test auf okkultes Blut im Stuhl. Z.B. Hämoccult
HIV	Humanes Immundefizit Virus
HPV	Humanes Papilloma Virus
LEEP	Loop Electrical Excision Procedure; Konisationstechnik, bei der das auffällige Gewebe mit einer Elektroschlinge entfernt wird
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone; Synonym für LEEP
MCCCS	Minnesota Colon Cancer Control Study
MMST	Malmö Mammographic Screening Trial
NHS	National Health Service
NNS	Number Needed to Screen; Anzahl der Personen, die gescreent werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern.
PAP-Abstrich	zytologischer Abstrich des Gebärmutterhalses, der mit der von Dr. Papanicolaou entwickelten Färbemethode eingefärbt wird.
	positive predictive value; positiver Vorhersagewert
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

PPV	positive predictive value; positive Vorhersagewert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomised Controlled Trial; Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
Screening	Untersuchung einer gesunden Population auf eine bestimmte Erkrankung mit dem Ziel diese in einem asymptomatischen Stadium zu erkennen und dadurch besser behandeln zu können.
spezifische Mortalität	Sterberate für eine bestimmte Erkrankung.
Überdiagnose	Diagnose einer Erkrankung, welche zu Lebzeiten des/der PatientIn nicht symptomatisch geworden wäre.
Übertherapie	Therapie einer Erkrankung, welche jedoch nicht behandlungswürdig ist. Z.B. von überdiagnostizierten Tumoren.
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs 25

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms 40

Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität des Cervixkarzinoms 51

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs 65

Abbildung 4: Erkennen von Screeninguntersuchungen. 80

Abbildung 5: Antworten der Frage welche Studienergebnisse zu Screeninguntersuchungen beweisen, dass Screening Leben rettet. 81

Abbildung 6: Vergleich der Antworten zwischen der Studie von Wegwarth *et al.* und den TeilnehmerInnen der Medizinsichen Universität Graz 83

Abbildung 7: Häufig genannte Risiken von Screeninguntersuchungen. 84

Abbildung 8: Richtiges Erkennen einer Überdiagnose 85

Abbildung 9: Anzahl der Frauen zwischen 50 und 69, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren alle zwei Jahre zum Brustkrebsscreening gehen müssen, um einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern (=number needed to screen). 86

Abbildung 10: Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent der durch das Screening gestellten Brustkrebsdiagnosen. 87

Abbildung 11: Anzahl der Überdiagnosen pro 1000 Frauen, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren alle zwei Jahre am Brustkrebsscreening teilnehmen. 88

Abbildung 12: Anzahl der Überdiagnosen pro durch das Brustkrebsscreening gerettetem Leben. 89

Abbildung 13: Empfehlung für oder gegen die Teilnahme einer 60-jährigen Frau ohne Risikoanamnese am Brustkrebsscreening. 90

Abbildung 14: Anzahl der Männer über 50, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren am Prostatakrebsscreening teilnehmen müssen, um einen Todesfall zu verhindern (=number needed to screen). 91

Abbildung 15: Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent der durch das Prostatakrebsscreening gestellten Diagnosen. 92

Abbildung 16: Anzahl der Überdiagnosen pro 1000 Männer über 50, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren am Prostatakrebsscreening teilnehmen. 93

Abbildung 17: Zahl der gestellten Überdiagnosen pro durch das Prostatakrebsscreening gerettetem Leben. 94

Abbildung 18: Empfehlung für oder gegen die Teilnahme am Prostatakrebsscreening für einen 60-jährigen Mann ohne spezifische Risikofaktoren. 95

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Übersicht über Sreeningempfehlungen ausgewählter Länder und Organisationen.. 27

Tabelle 2: Übersicht über die durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien zum Brustkrebsscreening. 29

Tabelle 3: Übersicht über Angaben zur Häufigkeit von Überdiagnosen in ausgewählten Studien. 34

Tabelle 4: Übersicht über die zum Prostatakrebsscreening durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien. 44

Tabelle 6: Übersicht über die Angaben zu Überdiagnosen in ausgewählten Studien. 47

Tabelle 7: Screeningempfehlungen verschiedener Länder und Organisationen im Überblick. 53

Tabelle 8: Übersicht über den Anteil, der zervikalen intraepithelialen Neoplasien, welcher sich spontan zurückbildet in Bezug auf Stadium und teilweise Alter aus verschiedenen Publikationen. 57

Tabelle 9: Übersicht über den Anteil an zervikalen intraepithelialen Neoplasien, welcher zu einem invasiven Karzinom fortschreitet, in Bezug auf Stadium und teilweise Alter. 57

Tabelle 10: Übersicht über verschiedene Darmkrebsscreeningmodelle in ausgewählten Ländern..... 68

Tabelle 11: Übersicht über die wichtigsten randomisiert kontrollierten Studien zu Darmkrebsscreening..... 70

Tabelle 12: Anteil der Überdiagnosen an den gestellten Darmkrebsdiagnosen bei jährlichem Screening mittels FOBT in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht..... 71

Tabelle 13: Eigenschaften der FragebogenteilnehmerInnen 80

Tabelle 14: Bewertung zweier hypothetischer Screeningtests, zu denen unterschiedliche Informationen vorliegen..... 82

1 EINLEITUNG

Bevölkerungsweite systematische Screening-Programme werden mit dem Ziel durchgeführt, Erkrankungen oder Risikofaktoren in einem frühen Stadium zu erkennen und durch frühzeitiges Eingreifen die Mortalität zu senken. Vor allem das Screening auf Krebserkrankungen wird intensiv beworben und der Nutzen in den Vordergrund gestellt, über die Risiken wird seltener informiert und gesprochen. Screeninprogramme richten sich an Personen die sich gesund fühlen und ein Großteil der TeilnehmerInnen hat ein negatives Ergebnis. Weniger bekannt ist, dass es ihm Rahmen von Screening-Programmen auch immer zu falsch positiven Testergebnissen, Überdiagnosen und in Folge zu Folgetests und einer Übertherapie von Erkrankungen kommt.

Bei falsch positiven Testergebnissen haben die betroffenen Personen einen Verdachtsbefund der weiter abgeklärt werden muss. Diese Personen sind somit nicht erkrankt und werden nach erfolgter Abklärung als gesund entlassen. Im Gegensatz dazu versteht man unter Überdiagnosen in der Krebsfrüherkennung das Entdecken von Zellveränderungen, die zwar der pathologischen Definition von Krebs entsprechen, aber derart langsam oder gar nicht fortschreiten, dass sie das Leben der betroffenen Person weder beeinträchtigt noch bedroht hätten. Diese Personen profitieren somit nicht von der Früherkennung ihrer vermeintlichen Krebserkrankung, sondern haben im Gegenteil mit den Nebenwirkungen der eingeleiteten Therapie zu kämpfen. (1–3)

In Österreich werden Screeninguntersuchungen auf Krebs der Prostata, des Dickdarms, des Gebärmutterhalses und der weiblichen Brust durchgeführt. Ein organisiertes Screeningprogramm existiert jedoch nur für die Früherkennung von Brustkrebs. Im ersten Teil meiner Arbeit werde ich auf die Problematik der Überdiagnosen für die genannten Krebsarten eingehen.

Da Überdiagnosen noch wenig bekannt sind, besteht der zweite Teil meiner Arbeit aus einer Umfrage unter MedizinstudentInnen der Medizinischen Universität Graz zum Thema Screening. Dabei wird vor allem auf den Wissensstand zu Überdiagnosen eingegangen.

2 WAS IST SCREENING?

Der Begriff „Screening“ leitet sich vom englischen Wort „to screen“ ab, welches so viel wie „sichten durch passieren eines Siebes“ bedeutet. Screening stellt somit einen Siebungsprozess dar, bei dem es gilt Personen mit gewissen Merkmalen aus einer größeren Masse herauszufiltern. (3)

Formale Definitionen von Screening:

US Commission on Chronic Illness 1957
„Die mutmaßliche Identifikation einer unerkannten Krankheit oder eines Defekts durch die Anwendung von Tests, Untersuchungen oder anderen Verfahren. Screening-Untersuchungen unterscheiden offensichtlich gesunde Personen, die wahrscheinlich eine Erkrankung haben, von Personen, die wahrscheinlich keine Erkrankung haben. Eine Screening-Untersuchung ist nicht dazu gedacht diagnostisch eingesetzt zu werden. Personen mit positiven oder verdächtigen Resultaten müssen an ihren Arzt zur weiteren Diagnose und möglicherweise Therapie verwiesen werden.“ (Raffle, Muir Gray, 2009, S.57) (3)

Journal of Medical Screening 1994
„Screening ist die systematische Anwendung einer Untersuchung oder einer Befragung, um Individuen innerhalb einer Gruppe von Personen zu identifizieren, die sich zwar im Bezug auf eine Erkrankung nicht medizinisch begutachtet haben lassen, die aber ein genügend großes Risiko für diese Erkrankung haben, um von weiteren Untersuchungen oder direkten präventiven Maßnahmen zu profitieren.“ (Raffle, Muir Gray, 2009, S.57) (3)

UK National Screening Committee 2000
„Screening ist eine Public-Health-Maßnahme, bei der Mitglieder einer umschriebenen Population, die selbst keine Krankheitssymptome oder bestehende Risiken für eine bestimmte Krankheit haben, eine Befragung oder eine Untersuchung angeboten wird, um die Individuen zu identifizieren, die durch weitere Untersuchungen und Behandlungen mit größerer Wahrscheinlichkeit einen Nutzen als einen Schaden haben, um so das Risiko einer Erkrankung zu reduzieren.“ (Raffle, Muir Gray, 2009, S.57) (3)

Gemeinsam ist den genannten Definitionen, dass sich Screening an Personen richtet, welche keine Symptome der Krankheit haben, auf die sie untersucht werden, beziehungsweise diese noch nicht erkannt haben. Die Personen fühlen sich also in Bezug auf diese Krankheit gesund. Des Weiteren zeigen die Definitionen, dass das Ergebnis einer Screening-Untersuchung eine Wahrscheinlichkeit aber keine Sicherheit bietet, eine bestimmte Erkrankung zu haben. Auf ein positives Screening-Ergebnis müssen deshalb weitere diagnostische Maßnahmen folgen. Davon abgesehen können mit dem Begriff „Screening“ jedoch unterschiedliche Maßnahmen gemeint sein. So sollte man vor allem

zwischen Screening im Rahmen eines organisierten Screening-Programmes und dem opportunistischen Screening unterscheiden. Screeningprogramme sind Evidenz-basiert und qualitätsgesichert. Sie bestehen nicht nur aus der einzelnen Screeninguntersuchung, sondern beinhalten ein gesamtes System von Maßnahmen, welche notwendig sind, eine Risikoreduktion zu erzielen. Opportunistisches Screening beschreibt eine Untersuchung, die bei passender Gelegenheit angeboten wird, oder aus Eigeninitiative einer Person verlangt wird. (1) Im Rahmen eines Screeningprogramms werden alle Personen der Zielgruppe in festgelegten Intervallen zur Screeninguntersuchung eingeladen, während beim opportunistischen Screening vor allem Personen, die regelmäßig einen Arzt/eine Ärztin aufsuchen, beziehungsweise gut über gesundheitsfördernde Maßnahmen informiert sind, erreicht werden. In Österreich ist das Brustkrebs-Screeningprogramm „früh erkennen“ ein Beispiel für ein systematisches Screening. Die Untersuchung nach Gebärmutterhalskrebs mittels PAP-Abstrich wird als opportunistisches Screening durchgeführt.

Damit Screening einen Nutzen hat, müssen gewisse Voraussetzungen gegeben sein. Der angewandte Test muss die gesuchte Erkrankung früh erkennen und zu einer wirksamen Behandlung führen. Die frühe Behandlung muss außerdem ein Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Symptombeginn zeigen. (2) Wilson und Jungner erstellten dafür bereits 1968 zehn „Leitsätze zur Planung von Krankheitsfindung“. Diese Leitsätze sollen helfen eine Entscheidung zu treffen, ob es überhaupt sinnvoll ist Screenig für die gesuchte Krankheit in Betracht zu ziehen.

1. Die Krankheit nach der gesucht wird, soll ein großes gesundheitliches Problem darstellen.
2. Es sollten nur Krankheiten sein, für die es eine akzeptierte Behandlung gibt
3. Einrichtungen zur Diagnose und Therapie sollten vorhanden sein.
4. Es sollte eine erkennbare Latenzzeit oder frühsymptomatische Phase geben.
5. Es sollte einen passenden Test oder eine Untersuchung geben.
6. Der Test sollte für die Bevölkerung annehmbar sein.
7. Der natürliche Verlauf der Krankheit inklusive der Entwicklung durch die Latenzphase bis zur manifesten Erkrankung, sollte entsprechend verstanden sein.
8. Es sollte eine klare Übereinkunft darüber geben, wer als Patient behandelt werden soll.
9. Die Kosten der Krankheitsfindung, inklusive der Diagnose und der Therapie der Patienten, sollte in einem vernünftigen Verhältnis zu den Gesamtkosten für die Gesundheitsversorgung liegen.

10. Die Krankheitsfindung sollte ein kontinuierlicher Prozess sein und kein "Einmal-für-immer-Vorgang".(Raffle, Muir Gray, 2009, S.30) (3)(4)

Bevor Screening für die breite Bevölkerung eingesetzt wird, sollte evaluiert werden ob der Nutzen für das angestrebte Screeningprogramm wirklich gegeben ist. Als zu untersuchende Zielgröße gilt dabei die krankheitsspezifische Mortalität. Die höchste Evidenz bietet hierbei eine verringerte Mortalität, nachgewiesen durch eine randomisierte kontrollierte Studie. Randomisierte kontrollierte Studien können jedoch nur vor der breiten Einführung einer Screenninguntersuchung durchgeführt werden. Wenn diese Untersuchung bereits von privaten Anbietern oder in Form von opportunistischem Screening durchgeführt wird, besteht die Gefahr der Kontamination der Kontrollgruppe. (2)

Es gibt systematische Verzerrungen („Biases"), welche eine höhere Wirksamkeit von Screening vortäuschen. Zu diesen zählen der **Healthy-Screenee-Effekt**, der **Krankheitsdauereffekt** (und Überdiagnosen als seine extremste Form) und der **Vorlaufzeiteffekt**.

Die meisten Studien ergeben, dass die TeilnehmerInnen an Screeninguntersuchungen gesünder sind, als Personen, die nicht daran teilnehmen. Ohne geeignete Kontrollgruppe kann man daher nicht herausfinden, ob die niedrigeren Mortalitäts- und Morbiditätsraten auf das Screening zurückzuführen sind, oder durch die tendenziell gesünderen Menschen, die sich entschließen am angebotenen Screening teilzunehmen. Dieser Effekt nennt sich „Healthy-Screenee-Effekt" oder „Selection bias". Zu erklären ist er damit, dass Personen, die ein höheres Gesundheitsbewusstsein haben, eher zum Screening gehen. Dies führt auch dazu, dass Gruppen mit dem höchsten Risiko einer Erkrankung am unwahrscheinlichsten an Screeningprogrammen teilnehmen, selbst wenn diese leicht zugänglich sind. (2, 3)

Der Krankheitsdauereffekt („Length time bias) kommt dann zu tragen, wenn durch die Screeninguntersuchung vor allem langsam wachsende Tumore entdeckt werden, die aggressiveren, schnell invasiv wachsenden Formen jedoch nicht erkannt werden. Dies passiert dann, wenn ein Tumor zum Screeningzeitpunkt noch nicht nachweisbar war, im Intervall zwischen den Screeninguntersuchungen jedoch so schnell wächst, dass er bereits klinisch symptomatisch wird. Dies bedeutet, dass die durch Screening entdeckten Tumore

von vornhinein eine bessere Prognose haben, als die klinisch diagnostizierten. Eine Extremform stellen hierbei die Überdiagnosen dar. Diese Tumore würden ohne Screening nie diagnostiziert werden, da sie keine Symptome verursachen. Durch Screening werden sie jedoch als Krebs diagnostiziert und in die Statistik aufgenommen. Dies führt zu einer höheren Inzidenz aber auch zu einer höheren Überlebensrate. Wohingegen die Gesamtmortalität nicht beeinflusst wird. (2, 3)

Unter der Vorlaufzeit („Lead time“) versteht man die Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod des/der PatientIn. Also die Zeit, die die Person mit der Erkrankung überlebt. Wenn Screening die Diagnosestellung nach vorne verschiebt, verlängert sich die Überlebenszeit mit der Erkrankung selbst dann, wenn eine frühere Behandlung keinen Einfluss auf die Lebenserwartung hat. So beträgt die Überlebenszeit einer Person, die mit 59 Jahren eine Krebserkrankung diagnostiziert bekommt und mit 60 Jahren daran verstirbt lediglich ein Jahr. Wäre dieser Tumor bereits mit 55 Jahren mittels Screening entdeckt worden, die Person jedoch trotzdem mit 60 Jahren daran verstorben, hätte sich die Überlebenszeit mit Krebserkrankung auf 5 Jahre verlängert, ohne dass sich die Lebenserwartung der Person verbessert hätte. Daraus folgt, dass sich die oft angegebene 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) nicht zur Evaluierung von Screening-Programmen eignet, da jede Früherkennung automatisch zu einer höheren 5-JÜR führt, selbst wenn die Mortalität gleichbleibend ist. (2, 3, 5)

Screening in Österreich:

In Österreich wird seit 1974 die Vorsorgeuntersuchung angeboten, deren Schwerpunkt in der Früherkennung und Vermeidung von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen liegt. Die Teilnahme wird einmal jährlich in Österreich gemeldeten Personen über 18 Jahre ermöglicht und von der Sozialversicherung gezahlt. Im Rahmen der Früherkennung von Krebserkrankungen werden PAP-Abstrich, Mammographie und Koloskopie empfohlen. Dabei wird zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs der PAP-Abstrich allen Frauen über 18 einmal jährlich empfohlen. Die Mammographie wird seit 1.1.2014 im Rahmen des Programms „früh erkennen“ allen Frauen zwischen 45 und 69 Jahren alle 2 Jahre angeboten. Zur Früherkennung des Kolonkarzinoms wird allen Männern und Frauen über 50 einmal jährlich ein Test auf okkultes Blut im Stuhl sowie alle 10 Jahre eine Koloskopie

angeboten. Die österreichische Vorsorgeuntersuchung ist jedoch kein organisiertes Screeningprogramm. Im Sinne eines opportunistischen Screenings erfolgt keine allgemeine Einladung an alle Personen über 18 Jahren, sondern ist es jedem selbst überlassen sich über das Angebot zu informieren und daran teilzunehmen. (6)

Neben den Empfehlungen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung gibt es in Österreich auch noch die Empfehlungen der Österreichischen Krebshilfe. Diese unterscheiden sich vor allem im Bereich des Screenings auf Prostatakrebs. Während die Vorsorgeuntersuchung keine Bestimmung des PSA-Wertes vorsieht, wird von der Österreichischen Krebshilfe ab dem 40. Lebensjahr einmal jährlich eine rektale Tastuntersuchung der Prostata sowie die Abnahme des PSA-Wertes empfohlen.

3 WAS SIND ÜBERDIAGNOSEN?

Als Überdiagnosen sind Diagnosen definiert, die keine Symptome verursachen und das Leben des PatientInnen nicht gefährden. Im Falle von Krebsdiagnosen bedeutet das, dass ein Tumor besteht, dessen Zellen histologisch Krebsmerkmale aufweisen. Der Krebs wird den/die PatientIn jedoch zu Lebzeiten nicht gefährden, weil die Krebserkrankung nicht voranschreitet oder sich sogar zurückbildet, oder weil das Krebswachstum so langsam ist, dass der/die PatientIn vorher an einer anderen Todesursache verstirbt. Abhängig von Patientenalter Komorbidität, der Größe des entdeckten Tumors und der Wachstumsrate können somit auch große oder sehr schnell wachsende Tumoren unter den Begriff Überdiagnose fallen.

Unglücklicherweise kann man zum heutigen Zeitpunkt noch nicht erkennen, ob der entdeckte Krebs sich weiter ausbreitet, invasiv wird und schließlich zum Tode führt, oder ob er so langsam wächst, dass der/die PatientIn nie etwas von seinem Tumor bemerkt hätte. Abgesehen davon spielen auch andere Faktoren wie zum Beispiel das Immunsystem des/der PatientIn eine Rolle für das Krebswachstum. Somit führen Überdiagnosen im Rahmen von Krebsscreening auch zu Übertherapien. Der/die PatientIn erzielt daraus keinen Nutzen, hat jedoch mit den möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen der Therapie zu kämpfen.

Überdiagnosen berechnen:

Wie findet man nun heraus, wie viele Überdiagnosen gestellt werden?

Zum einen gibt es post-mortem Studien, welche zeigen, dass die Rate an nicht entdeckten Tumoren wesentlich höher ist, als durch die bekannte Inzidenz zu erklären wäre. So zeigten Frauen zwischen 40 und 50 bei Autopsien, welche keine diagnostizierte Krebserkrankung hatten, in über einem Drittel der Fälle in-situ Karzinome der Brust, wohingegen Brustkrebs nur bei 1% der Frauen dieser Altersgruppe diagnostiziert wird. Bei Männern zwischen 60 und 70 wurden in 60% invasive Prostatakarzinome gefunden, wohingegen das Risiko an einem solchen zu versterben nur bei 3% liegt. Noch anschaulicher ist es im Fall von Schilddrüsenkarzinomen. In Autopsiestudien fanden sich

bei allen obduzierten Individuen zwischen 50 und 70 Jahren in situ Karzinome der Schilddrüse. Die Prävalenz in dieser Altersgruppe liegt jedoch nur bei 0,1% (7)(8). Dies zeigt, dass es Formen von Krebs geben muss, die sich nicht weiterentwickeln oder sogar zurückbilden, sich jedoch pathologisch nicht von einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung unterscheiden lassen.

Die stärkste Evidenz für Überdiagnosen kann aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Langzeit Follow-up gewonnen werden. Am Ende einer RCT ist zu erwarten, dass die Inzidenz der gesuchten Erkrankung in der gescreenten Gruppe höher ist, als in der ungescreenten. Dies ergibt sich dadurch, dass durch Screening der Diagnosezeitpunkt nach vorne verschoben wird und ist vorerst kein Hinweis auf Überdiagnosen. Im Laufe der Zeit sollte dieser Überschuss jedoch verschwinden, da sich in der ungescreenten Gruppe die Krebserkrankungen klinisch zeigen. Erst wenn nach einem Follow-up-Zeitraum, der im Idealfall der Vorlaufzeit oder Lead-time des am langsamsten wachsenden Krebs entspricht, die Inzidenz in der gescreenten Gruppe immer noch höher ist, kann man von Überdiagnosen sprechen (1).

RCTs haben zwar die stärkste Evidenz, jedoch können sie nicht zur Evaluierung bereits laufender Sreeningprogramme eingesetzt werden. Sie sind außerdem sehr aufwändig und benötigen viel Zeit um ein Ergebnis ableiten zu können (vom Beginn des Screenings bis nach einer Nachbeobachtungszeit von mehreren Jahren). Außerdem besteht die Gefahr einer Kontamination der Kontrollgruppe durch privat angebotene Screeninguntersuchungen. (3, 9)

Aus diesem Grund ist es notwendig auch andere Studiendesigns zur Bewertung von Screening im Hinblick auf Überdiagnosen heranzuziehen. Dazu zählen Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Langzeittrendanalysen, Modellierungsstudien und pathologische oder radiologische Studien. Alle genannten Studien können Zahlen zu Überdiagnosen liefern, sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da sie ein erhebliches Risiko an systematischen Fehlern aufweisen. (3, 9)

Auf folgende methodische oder systematische Fehler muss bei der Bewertung von Inzidenzzahlen geachtet werden.

- unterschiedliches Krebsrisiko in gescreenter und ungescreenter Gruppe: dies kann eine zu hohe oder zu niedrige Annahme an Überdiagnosen zur Folge haben. Ursache kann eine schlechte Randomisierung in RCTs sein. Wenn keine RCTs zur Verfügung stehen und Inzidenzzahlen aus Zeiten vor der Screeningeinführung zum Vergleich herangezogen werden, sollte darauf geachtet werden, ob sich die Risikofaktoren über die Jahre verändert haben. Ein Beispiel hierfür wäre der weitverbreitete Einsatz von Hormonersatztherapien als Risikofaktor für Brustkrebs.
- niedrige Teilnahme am Screening in der Screening-Gruppe. Wenn trotz Angebot die Teilnahme am Screening gering ist, ergeben sich falsch-niedrige Überdiagnosezahlen. Die Teilnahme am Screening sollte mindestens 80% betragen.
- hohe Screeningteilnahme in der Kontrollgruppe (Kontamination durch wildes Screening). Auch dies kann zu einer zu niedrig angenommenen Zahl von Überdiagnosen führen. Die Teilnahme an Screening sollte in der Kontrollgruppe unter 20% liegen.
- Screeningangebot in der Kontrollgruppe vor oder während der Nachbeobachtungszeit (Follow-up): Auch dies führt zu einer zu niedrigen Annahme von Überdiagnosen.
- Unzureichende Beachtung der Vorlaufzeit (Lead-time): dies führt bei Betrachtung der kumulativen Inzidenz zu einer zu hohen Annahme von Überdiagnosen. Um dies zu verhindern sollte die Nachbeobachtungszeit mindestens 5 Jahre dauern. (10)

Auch andere Beobachtungen lassen Überdiagnosen vermuten. Durch Beobachtung von Inzidenz und Mortalität einer Krebserkrankung über einen längeren Zeitraum können sich Hinweise für Überdiagnosen finden. Und zwar dann, wenn zwar die Zahl der Neuerkrankungen zunimmt, jedoch die Sterberate unverändert bleibt. Bei einem echten Anstieg an Krebsfällen würde man auch einen Anstieg der Sterberate erwarten. (1)

Darstellung von Überdiagnosen:

Angegebene Zahlen zu Überdiagnosen unterscheiden sich oft deutlich, obwohl die gleichen Screeningmethoden untersucht wurden. Dies erklärt sich zum einen durch die verschiedenen Studiendesigns, zum anderen aber auch durch die unterschiedliche Darstellung der Ergebnisse. Überdiagnosen werden meist als Verhältnis angegeben. Als Nominator gilt fast immer der Inzidenzüberschuss in der gescreenten Gruppe, nach einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit. Der Denominator unterscheidet sich jedoch in den verschiedenen Studien häufig. De Gelder *et al.* fassten in ihrer Publikation die verschiedenen Darstellungsarten zusammen:

1. Relative Zunahme an Krebsdiagnosen durch Überdiagnostik verglichen mit Krebsdiagnosen bei Personen jeden Alters ohne Screening
2. Relative Zunahme an Krebsdiagnosen durch Überdiagnostik verglichen mit Krebsdiagnosen bei Personen im Screeningalter oder älter ohne Screening
3. Relative Zunahme an Krebsdiagnosen durch Überdiagnostik verglichen mit Krebsdiagnosen bei Personen im Screeningalter ohne Screening
4. Anteil der Überdiagnosen an Krebsdiagnosen bei Personen im Screeningalter in einer Situation mit Screening
5. Anteil der Überdiagnosen an all jenen Krebsdiagnosen welche durch Screening entdeckt wurden
6. Relatives Risiko für die Erkrankung für Personen im Screeningalter in einer Situation mit Screening verglichen mit der angenommenen Zahl an Erkrankungen unter Personen desselben Alters ohne Screening
7. Relatives Risiko für die Erkrankung für Personen im Screeningalter in einer Situation mit Screening verglichen mit der angenommenen Zahl an Erkrankungen in einer Situation mit Screening wenn keine Überdiagnosen gestellt werden würden. (11)

Als Beispiel für die verschiedenen Berechnungen können die Zahlen der Malmö-Studie I, einer randomisierten kontrollierten Studie zum Brustkrebsscreening, verwendet werden. In der Altersgruppe der 55-69-Jährigen, deren Kontrollgruppe auch nach Ende der Studie kein Screening angeboten bekam, wurden nach einer durchschnittlichen

Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren in der Screeninggruppe 780 Brustkrebsdiagnosen gestellt, in der Kontrollgruppe jedoch nur 698. Dies führt zur Annahme, dass 82 Tumore überdiagnostiziert wurden. (12) Sowohl Zackrisson *et al* (13) als auch Welch *et al* (14) nahmen diese Zahlen als Ausgang für ihre Angaben zu Überdiagnosen. Während Zackrisson etwa 10% Überdiagnosen angab, gaben Welch *et al* 29% Überdiagnosen an. Wie kann es zu so unterschiedlichen Angaben, basierend auf den gleichen Zahlen kommen?

Zackrisson *et al* berechneten die Rate an Überdiagnosen als Anteil an den Brustkrebsdiagnosen in der Kontrollgruppe über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Das wären 82 Überdiagnosen pro 698 Krebsdiagnosen, also 11,7%. Diese 11,7% bedeuten nun, dass Frauen, die zum Screening eingeladen werden, ein 11,7% höheres Risiko haben, mit Brustkrebs diagnostiziert zu werden, als Frauen, welchen kein Screening angeboten wird. (12)

Welch *et al* berechneten die Rate an Überdiagnosen als Anteil an den durch Screening gestellten Krebsdiagnosen. Von den 780 Brustkrebsdiagnosen in der Screeninggruppe, wurden 438 während der Screeningphase gestellt. Davon wurden 64%, also 282 Tumore, durch Mammographie gefunden, der Rest trat als Intervallkrebs auf. 82 Überdiagnosen pro 282 Krebsdiagnosen, welche durch Screening entdeckt wurden, ergeben 29,1%. Das heißt 29,1% der durch Screening entdeckten Tumoren sind überdiagnostiziert. (14)

Welche Berechnungsart für Überdiagnosen verwendet wird, hängt einerseits davon ab, an wen sich die Aussage richten soll, andererseits natürlich auch davon ob der/die AutorIn die Zahl der Überdiagnosen hoch oder niedrig erscheinen lassen will. Aus diesem Grund ist es wichtig beim Vergleich verschiedener Studien genau darauf zu achten, wie Überdiagnosen berechnet werden und nach Möglichkeit auch einen Blick auf die absoluten Zahlen zu werfen.

Abzugrenzen von Überdiagnosen sind falsch positive Ergebnisse. In diesen Fällen sind zwar die Screeningtests positiv, die nachfolgenden Untersuchungen bieten jedoch ein negatives Ergebnis. So kann beim Brustkrebsscreening beispielsweise ein Mammogramm als auffällig beurteilt werden, die anschließende Biopsie jedoch ein gutartiges Adenom

ergeben. In diesem Fall wird keine Krebsdiagnose gestellt und die betroffene Frau erhält keine (Über-)therapie. (3)

4 BRUSTKREBSSCREENING

4.1 ALLGEMEINES

Laut Statistik Austria gab es im Jahr 2011 in Österreich 5.349 neue Brustkrebserkrankungen bei Frauen. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 75,2 pro 100.000. Seit 1983 kann man ein stetiges Steigen der Inzidenz beobachten, was zum Teil auf eine genauere Diagnostik zurückzuführen ist. (15) Die Mortalität hingegen verhält sich genau umgekehrt. 2011 starben 1.481 Frauen an Brustkrebs, was einer Mortalitätsrate von 15,9 pro 100 000 entspricht. Im Gegensatz dazu lag die Mortalitätsrate 1983 noch bei 23,3 pro 100 000. (15)Dies kann zum einen durch bessere Früherkennung und die bessere Prognose kleiner, lokaler Tumoren, vor allem aber durch die Fortschritte in der Therapie, vor allem der adjuvanten Therapie, erklärt werden. (12)

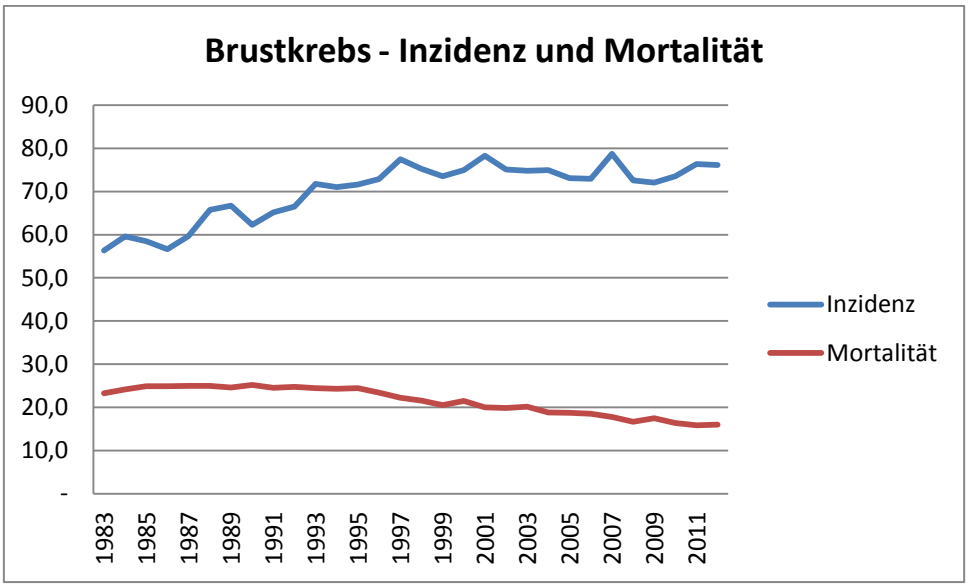


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs zwischen 1983 und 2012 in Österreich. Daten von Statistik Austria (15)

Um die Erkrankung möglichst früh, in einem noch heilbaren Stadium zu entdecken, werden verschiedene Methoden zur Früherkennung angewandt. Zum einen wird von vielen GynäkologInnen die Brust-Selbstuntersuchung empfohlen. Dabei soll jede Frau ihre Brust einmal monatlich auf Veränderungen abtasten. Studien zur Brust-Selbstuntersuchung haben jedoch trotz erhöhter Rate an Biopsien, sowie einer vermehrten Entdeckung von benignen Läsionen, keine Senkung der Mortalität gezeigt. (2)

Am weitesten verbreitet ist die Mammographie, also die Röntgen-Untersuchung der Brust. Dabei können auch schon sehr kleine Tumore, welche noch nicht tastbar sind entdeckt werden. Die Screening-Programme der verschiedenen Länder unterscheiden sich im Intervall sowie in der eingeschlossenen Altersgruppe.

Bis 2014 wurde das Brustkrebsscreening mittels Mammographie als opportunistisches Screening durchgeführt. Die Untersuchung wurde je nach GynäkologIn ab dem 40. Lebensjahr einmal jährlich empfohlen. Das ist weit häufiger, als in den meisten internationalen Screening-Programmen. Auch das Alter zu Screeningbeginn ist weit niedriger als im internationalen Vergleich.

Seit 1.1.2014 besteht in Österreich das Programm „früh erkennen“. Dabei lädt die Sozialversicherung Frauen im Alter zwischen 45 und 69 Jahren per Brief alle zwei Jahre zum Brustkrebsscreening mittels Mammographie ein. Für Frauen zwischen 40 und 44, bzw. ab dem 70 Lebensjahr, gibt es die Möglichkeit eines „Opt-ins“. Frauen dieser Altersgruppen können sich nach eigenem Wunsch zum Screening anmelden und erhalten dann schon ab dem 40. bzw. auch noch nach dem 70. Lebensjahr ein zweijährliches Einladungsschreiben zur Mammographie. (16)

Andere Länder geben ähnliche Empfehlungen ab. So empfiehlt die „Canadian Task Force on Preventive Health Care“ Screening mittels Mammographie allen Frauen zwischen 50 und 74 Jahren. Für die Altersgruppe zwischen 50 und 69 in einem Intervall von zwei Jahren, für die Frauen zwischen 70 und 74, alle drei Jahre. Die US Preventive Services Task Force empfiehlt Frauen zwischen 50 und 74 alle zwei Jahre zur Mammographie zu gehen. In Großbritannien empfiehlt das National Health Service (NHS) allen Frauen zwischen 50 und 70 ein dreijährliches Screening. (17)

	Intervall	Alter Beginn	Alter Ende
Österreich	2 Jahre	45 (40)	69 (oder länger)
Deutschland			
Großbritannien (NHS)	3 Jahre	50	70
Kanada (CTFPHC)	2 bzw. 3 Jahre	50	74

USA (USPSTF)	2 Jahre	50	74

Tabelle 1: Übersicht über Sreeningempfehlungen ausgewählter Länder und Organisationen. Altersgruppe in Österreich: Opt-in möglich: Screeningbeginn mit 40 und weitere Teilnahme am Screening nach 69.

4.2 ÜBERDIAGNOSEN

Überdiagnosen, die durch Brustkrebs-Screening gestellt werden sind mittlerweile ein gut untersuchtes Phänomen. Zahlreiche Studien widmen sich den Pseudodiagnosen und der anfänglichen Euphorie folgt mittlerweile die Erkenntnis, dass die Vorteile wohl doch überschätzt wurden und Überdiagnosen ein ernstzunehmendes Problem darstellen.

Überdiagnosen können vor allem durch randomisierte kontrollierte Studien ermittelt werden. Doch auch Beobachtungsstudien und Modellstudien werden zur Berechnung von Überdiagnosen verwendet. Eine Übersicht über Angaben zur Häufigkeit von Überdiagnosen aus verschiedenen Studien bietet Tabelle 3.

Berechnungen anhand von RCTs

Um das Brustkrebsscreening durch Mammographie zu evaluieren wurden bis heute elf größere RCTs durchgeführt, von denen die meisten Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre durchgeführt wurden. Dabei wurden nur die Malmö-Studie I und die beiden kanadischen Studien von der Cochrane Collaboration als methodisch ausreichend bewertet. (18) Details zu den einzelnen Studien sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zusammengefasst.

- **1963 New York (Health Insurance Plan)**
- **1976 Malmö Mammographic Screening Trial I (MMST I) und 1978 Malmö Mammographic Trial II (MMST II)**
- **1977 Two-County – Kopparberg, Schweden und 1978 Two-County – Östergötland, Schweden**
- **1978 Edinburgh**
- **1980 Canadian National Breast Screening Study 1 und 1980 Canadian National Breast Screening Study 2**
- **1981 Stockholm**
- **1982 Göteborg**
- **1991 UK Age Trial**

Studie	Teilnehmerinnenzahl		Altersgruppe	Screeningmethode	Intervall	Dauer
	Screening	Kontrolle				
New York, 1963	31.000	31.000	40-64	Mammographie klin. Tastuntersuchung	jährlich	3 Jahre
Malmö I, 1976 **Malmö II, 1978**	21.088	21.295	45-69 43-49	Mammographie	18-24 Monate	12 Jahre
Two-County-Kopparberg, 1977 **Two-County-Östergötland, 1978**	39.051 39.034	18.846 37.936	40-74	Mammographie	24-33 Monate	7 Jahre
Edinburgh, 1978	23.226	21.904	45-64	Mammographie klin. Tastuntersuchung	24 Monate	6 Jahre
CNBSS, 1980 **CNBSS, 1980**	25.214 19.711	25.216 19.694	40-49 50-59	Mammographie Brustselbstuntersuchung in der Kontrollgruppe	jährlich	15 Jahre
Stockholm 1981	38.525	20.651	40-64	Mammographie	24-28 Monate	4 Jahre
Göteborg 1982	20.747	28.845	40-59	Mammographie	18 Monate	7 Jahre
UK Age Trial, 1991	53.884	106.956	39-41	Mammographie	jährlich	8 Jahre

Tabelle 2: Übersicht über die durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien zum Brustkrebsscreening.

Die zuverlässigsten Zahlen zu Überdiagnosen lassen sich aus den RCTs, deren Kontrollgruppe nach Ablauf der Studienphase kein Screening angeboten wurde, ableiten. Dazu zählen die zwei kanadischen Studien und die Altersgruppe der 55-69 Jährigen des ersten Teils der Malmö-Studie.

Miller *et al* evaluierten die Canadian National Breast Screening Study nach einem Follow-up von 25 Jahren (für die Zahlen zu Überdiagnosen nach einem Follow-up von 15 Jahren). Während der Screeningperiode wurden in der Mammographie-Gruppe 666 Fälle von Brustkrebs diagnostiziert, wovon 484 durch Screening entdeckt wurden und 176 als Intervalltumore klinisch auffielen. In der Kontrollgruppe wurde während der gleichen Zeit bei 524 Frauen Brustkrebs diagnostiziert. Dies entspricht einem Überschuss an 142 Brustkrebs-Fällen. Nach einer 15-jährigen Nachbeobachtungszeit, reduzierte sich diese Zahl auf 106 Fälle. Dies bedeutet, dass 22% aller durch Screening entdeckten Tumoren bei Frauen zwischen 40 und 59 Jahren überdiagnostiziert sind. (19)

Die CNBSS 1 und 2 sind ausreichend randomisierte Studien und im Gegensatz zu den meisten anderen RCTs wurde der Kontrollgruppe nach Ablauf der aktiven Studienphase kein Screening angeboten. Daher ist keine große Bias in Bezug auf die Zahlen zu Überdiagnosen zu erwarten. Die Studie birgt jedoch auch einige Nachteile.

- Alter: Die eingeschlossene Altersgruppe für CNBSS 1 waren Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren, für die CNBSS 2 von 50 bis 59. Die meisten Screeningprogramme beginnen jedoch erst bei 45-50 Jahren und screenen bis 69-74 Jahre. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Überdiagnosen führen, da Überdiagnosen mit höherem Alter zunehmen.
- geringe Anzahl an Fällen (n=106), sodass die statistische Aussagekraft beschränkt ist
- Das Screening fand 1980-1985 statt, also vor 30-35 Jahren. In dieser Zeit wurden die Mammographiegeräte weiterentwickelt, sodass höher auflösendere Bilder und somit die Entdeckung noch kleinerer Tumoren möglich ist. Es ist daher anzunehmen, dass die Rate an Überdiagnosen seit damals eher gestiegen ist.

- Etwa ein Viertel der Frauen in der Kontrollgruppe gaben an, dass an ihnen während der Studie zumindest eine Mammographie durchgeführt wurde. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zahl der Überdiagnosen. (18)

Zackrisson *et al* publizierten 2006 ihre Ergebnisse nach einem 15-jährigen Follow-up der Malmö-Studie. Um Überdiagnosen richtig darzustellen konnte nur die Gruppe der 55-69-jährigen in Betracht genommen werden, da dieser auch nach Ende der Screening-Periode kein Screening angeboten wurde. Während des Screenings wurde bei 438 Frauen in der Screening-Gruppe und bei 324 Frauen in der Kontrollgruppe Brustkrebs diagnostiziert. Dieser primäre Überschuss von 114 Krebs-Fällen, reduzierte sich nach einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren auf 82 (342 weitere Brustkrebsfälle in der Screening-Gruppe und 374 weitere Fälle in der Kontrollgruppe). Zackrisson et al berechneten dadurch ein relatives Risiko von 1,10 (95% CI 0,99-1,22) für die zum Screening eingeladenen Gruppe gegen die Kontrollgruppe. (13)

Welch et al reevaluierten die Zahlen von Zackrisson et al 2006. Sie berechneten die Rate an Überdiagnosen im Bezug auf die durch Screening entdeckten Mammakarzinome. Während der Malmö-Studie wurden 282 der 438 Brustkrebserkrankungen durch Screening entdeckt. Die 82 Überdiagnosen entsprechen also auf die Zahl der durch Screening entdeckten Krebsfälle einer Rate von 29,1%. (12, 14)

Auch wenn die Malmö-Studie als RCT gute Voraussetzungen für eine adäquate Berechnung von Überdiagnosen hat, hat sie so wie die CNBSS auch Schwächen:

- Alter: Da nur die Altersgruppe der 55-69-jährigen zur Berechnung von Überdiagnosen herangezogen werden sollte, die meisten Screeningprogramme jedoch bereits ab 45-50 Jahren beginnen, werden die jüngeren Frauen nicht repräsentiert. Da man annimmt, dass das Risiko für Überdiagnosen mit dem Alter steigt, kann dies zu einer zu hohen Annahme von Überdiagnosen führen.
- Durch die geringe absolute Anzahl von Überdiagnosen (n=82) ist die statistische Aussagekraft der Studie beschränkt. Zackrisson *et al* geben bei ihrer Berechnung des relativen Risikos ein 95%-Konfidenzintervall von 0,99-1,22 an, dies bedeutet, dass die Aussage statistisch nicht signifikant ist.

- Etwa ein Viertel der Frauen in der Kontrollgruppe gaben an, dass an ihnen während der Studie zumindest eine Mammographie durchgeführt wurde. Dies führt zu einer Unterschätzung der Zahl der Überdiagnosen. (18)

Berechnung anhand von Beobachtungsstudien

Zahlreiche Beobachtungsstudien versuchen das Risiko für Überdiagnosen durch Brustkrebsscreening zu berechnen. Der Vorteil dieser Studien ist, dass sie auch bereits etablierte Screeningformen evaluieren können. Das Screening auf Brustkrebs mittels Mammographie hat sich in der Bevölkerung bereits sehr stark durchgesetzt und wird von den meisten Frauen als positiv und sinnvoll bewertet. Daher wäre es fast unmöglich heutzutage noch eine RCT zum Brustkrebsscreening durchzuführen, da die Kontrollgruppe stark mit opportunistischem Screening kontaminiert wäre. Beobachtungsstudien sind somit die einzige Möglichkeit um aktuelle Angaben zu Überdiagnosen machen zu können.

Leider sind Beobachtungsstudien nicht so aussagekräftig wie RCTs und anfälliger für einige systematische Fehler.

Eine Möglichkeit ist im Rahmen einer Kohortenstudie die Inzidenzzahlen von Brustkrebs vor und nach der Einführung von Brustkrebsscreening zu vergleichen. Die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Inzidenz bilden dabei die Überdiagnosen. Die erwartete Inzidenz bildet sich dabei aus den Zahlen vor der Einführung des Screenings unter Berücksichtigung etwaiger Veränderungen von Risikofaktoren (z.B.: Einsatz von Hormonersatztherapie, durchschnittliche Kinderzahl, Alter beim ersten Kind, Stilldauer und sozioökonomischer Status). Außerdem muss ein kompensatorischer Rückgang der Inzidenz bei älteren Frauen berücksichtigt werden.

Carter *et al.* untersuchten 18 Kohortenstudien auf ihr Bias-Risiko, richtig gewähltes Zeitfenster und Analyse der Daten. Nur vier Studien hatten in allen drei Kategorien ein ausreichendes Ergebnis. Diese vier Kohortenstudien gaben Überdiagnosen im Bereich zwischen 31 und 52% an. (9)

Modellstudien

Carter *et al.* bewerteten in ihrer Review sieben Modellstudien, welche Aussagen über das Vorkommen von Überdiagnosen durch Brustkrebs-Screening machten. Für vier dieser Studien gaben sie ein hohes Risiko für systematische Fehler an, für die restlichen drei ein moderates Risiko. (9)

Überdiagnosen			
Studie	**% aller diagnostizierter MammaCa**	**% der durch Screening diagnostizierten MammaCa**	**RR (Rate Ratio)MammaCa [95%KI]**
randomisiert kontrollierte Studien			
Miller, (CNBSS)		22%	
Zackrisson (Malmö)	9,1%		1,10 [0,99-1,22]
Welch (Malmö)	15%	24%	
Cochrane Review	30%		
Beobachtungsstudien			
Bleyer, 2012 USA	31%		
Jorgensen, 2012	34,2%		1,52 [1,46-1,58]
Jorgensen, 2012 Dänemark	24,8%		1,40 [1,35-1,45] komp. Inzidenzrückgang 0,90 [0,88-0,96]
Zahl, 2004 Schweden	31,0%		1,45 [1,41-1,49], komp. Inzidenzrückgang 12%
Zahl, 2012 Norwegen	33%		1,50 komp. Inzidenzrückgang 7% (nicht signifikant)
Modellstudien			
Gunsoy, 2012		0,7% Altersgruppe 40-49 Jahre	
Martinez-Alonso, 2010		Geburtsjahrkohorten: 1935: 0,4% [-8,8-12,2%] 1940: 23,3% 1945: 30,6%	 1935: 1,04 1940: 1,23 1945: 1,31

	1950: 46,6%	1950: 1,47
Seigneurin, 2012	nur invasive Karzinome: 3,3% [0,7-6,5%] DCIS: 31,9% [2,9-62,3%]	

Tabelle 3: Übersicht über Angaben zur Häufigkeit von Überdiagnosen in ausgewählten Studien.

4.2.1 AUSWIRKUNGEN

Die Folge von Überdiagnosen ist, dass Frauen, die eigentlich gesund sind, zu Brustkrebs-Patientinnen werden. Dies hat weitreichende Konsequenzen in erster Linie für die Frau selbst, aber auch für ihre Familie und schließlich für die Gesamtbevölkerung.

Der Erhalt einer Krebsdiagnose kann das Leben einer Frau weitreichend verändern. Er verändert den Gesundheitszustand von zuvor „gesund“ in „schwer krank“. Die betroffenen Frauen haben dadurch möglicherweise mit Ängsten und Depressionen zu kämpfen.

Auf die Diagnose folgt aber auch eine Therapie, welche mit Nebenwirkungen verbunden ist. Die Therapie gegen Brustkrebs setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen:

- **chirurgisch**: dabei wird entweder nur der Knoten in der Brust entfernt, oder eine Mastektomie durchgeführt. Ausschlaggebend für die Entscheidung sind Größe des Tumors und der Brust, ob nur ein oder mehrere Herd vorliegen, Art des Tumors und Wunsch der Patientin. Bei Entfernung der Brust kann eine Rekonstruktion sofort, oder nach Abschluss der Therapie erfolgen. Eine Biopsie des Sentinel-Lymphknotens entscheidet ob auch eine Entfernung der axillären Lymphknoten notwendig ist.

  Die randomisiert kontrollierten Studien zum Brustkrebsscreening zeigen, dass in der gescreenten Gruppe signifikant mehr Brustoperationen durchgeführt werden. Die RR für Mastektomien und brusterhaltender Operationen beträgt in den korrekt randomisierten Studien 1,31 [1,22-1,42], für Mastektomien alleine 1,20 [1,08-1,32], das heißt, dass durch das Screening 20% mehr Brustamputationen durchgeführt werden. (18)

- **medikamentös**: je nach Stadium und Art des Tumors ist im Anschluss an die Operation auch eine Therapie mit Zytostatika empfohlen. Je nach Rezeptorstatus kann auch eine Hormon- oder Immuntherapie angezeigt sein.
- **Bestrahlung:** in den meisten Fällen wird nach der Operation, manchmal auch schon vor der Operation eine Bestrahlung des verbleibenden Brustgewebes bzw. der Brustwand durchgeführt.
  Auch Bestrahlungen werden in den gescreenten Gruppen häufiger durchgeführt. Die RR in der Malmö-Studie liegt bei 1,24 [1,04-1,49], in der Kopparberg-Studie sogar bei 1,40 [1,17-1,69]. (18)

Die Nebenwirkungen der Behandlung bestehen jedoch nicht nur aus den körperlichen Symptomen. Diagnose und Behandlung beeinflussen auch weitere Lebensbereiche der Patientinnen. So können zum Beispiel die lange Therapie und die damit verbundenen Krankenstände das berufliche Fortkommen behindern. Bei jungen Frauen kann die Diagnose die Familienplanung beeinflussen. Durch die Angst an Krebs zu sterben kann die weitere Lebensplanung verändert werden.

Auch das familiäre Umfeld wird durch eine Brustkrebs-Diagnose beeinflusst. Einerseits durch die Sorge ein Familienmitglied zu verlieren. Andererseits kann eine Brustkrebsdiagnose in der Familie zur Folge haben, dass anderen Frauen in der Verwandtschaft dadurch ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs zugesprochen wird.

Aber auch die Gesellschaft hat unter Überdiagnosen zu „leiden“. Sie kosten Geld, welches möglicherweise in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung fehlt.

4.2.2 KONSEQUENZEN

Das Wissen über die Möglichkeit einer Überdiagnose muss zu Konsequenzen in Bezug auf das Brustkrebsscreening führen. Da die Anzahl der Überdiagnosen mit der Screeninghäufigkeit steigt, sollten Screeninguntersuchungen so selten wie möglich und so häufig wie notwendig angeboten werden. Dafür muss eine Risikogruppe genau definiert werden und das Screeningintervall möglichst lang gehalten werden.

Risikogruppe: Als Risikogruppe für Brustkrebs gelten Frauen eines bestimmten Alters. Nicht alle Altersgruppen profitieren jedoch von Brustkrebsscreening, daher sollten nur jene Frauen eingeladen werden, denen das Screening nützt. Die meisten Länder empfehlen daher Frauen zwischen 50 und 69 Jahren am Screening teilzunehmen. Bei jüngeren Frauen ist durch ein kompakteres Brustgewebe die Aussagekraft der Mammographie eingeschränkt und es kommt vermehrt zu falsch positiven Ergebnissen, die dann abgeklärt werden müssen. Außerdem kommt Brustkrebs bei jüngeren Frauen wesentlich seltener vor, die number needed to screen (NNS) beträgt somit bei Frauen zwischen 40 und 49 je nach Studie etwa 2.000 (das heißt, dass etwa 2.000 Frauen über 10 Jahre am Brustkrebsscreening teilnehmen müssten um einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern). Bei Frauen über 70 liegt keine gesicherte Evidenz vor, dass das Screening durch Mammographie wirklich zu einer Reduktion der Mortalität durch Brustkrebs führt. (20)

Screeningintervall: Je kürzer das Screeningintervall ist, desto mehr Überdiagnosen und falsch positive Ergebnisse werden gestellt. Zu lange Intervalle erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit von Intervallkarzinomen. In den meisten Ländern wird ein Screeningintervall zwischen 2 und 3 Jahren empfohlen. Die Canadian Task Force empfiehlt Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre und zwischen 70 und 74 Jahren alle drei Jahre zum Screening zu gehen. Die USPSTF empfiehlt ein Intervall von 2 Jahren, die NHS von 3 Jahren. In Österreich wird ebenfalls alle zwei Jahre zum Screening eingeladen.

Aufklärung: Da aber auch bei guter Einschränkung des Screenings auf Personengruppen die davon profitieren, trotzdem Überdiagnosen gestellt werden, muss jeder Frau die Möglichkeit gegeben werden, eine informierte Entscheidung zu treffen, am Screening teilzunehmen oder nicht. Um eine bewusste Entscheidung treffen zu können, müssen Informationen zu Benefit und Risiko der Mammographie verfügbar und vor allem verständlich sein.

Umfragen zeigen jedoch, dass die meisten Frauen, selbst wenn sie schon seit mehreren Jahren am Screening teilnahmen, nicht über Überdiagnosen informiert sind. (21–23) Qualitative Studien in Australien und Großbritannien ergaben aus den Gesprächen mit

Frauen, dass sich der Großteil jedoch Information über das Thema wünsche um eine eigenständige Entscheidung für oder gegen die Screeningteilnahme zu treffen. (21, 22)

Dafür ist es zunächst notwendig, dass die beratenden und behandelnden Ärztinnen, vor allem GynäkologInnen und HausärztInnen, informiert sind. Wegwarth *et al.* (24) publizierten 2012 eine Umfrage unter HausärztInnen zum Verständnis von Krebsscreeningstatistik. Dabei zeigte sich, dass ein Großteil der ÄrztInnen Zahlen zu Überlebensrate, Mortalitätsrate, Inzidenz und 5-Jahres-Überlebensrate falsch interpretierte und sich der Gefahr der Überdiagnosen nicht bewusst ist. Dies beeinflusst zwar keine offiziellen Richtlinien oder Screening-Programme, jedoch die Art wie Screening mit Patientinnen diskutiert wird und welche persönlichen Empfehlungen ausgesprochen werden. Dies spiegelt sich auch in einer weiteren Umfrage von Wegwarth *et al.* (23) wider. Bei einer Umfrage unter 317 US-amerikanischen Männern und Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gaben nur 9,5% der Befragten an, von ihren HausärztInnen Informationen zu Überdiagnosen und Übertherapien erhalten zu haben. Davon erhielt nur knapp ein Drittel konkrete Zahlen, welche jedoch bis auf eine Ausnahme nicht mit denen aus der aktuellen Literatur übereinstimmten. 80% der Befragten gaben an, dass sie gerne über die Risiken von Screening aufgeklärt werden möchten. Die Information über Überdiagnosen würde auch das Screeningverhalten der meisten Personen beeinflussen. So gaben etwa 69% der Befragten an, dass sie bei einer Rate von 10 Überdiagnosen pro durch Screening gerettetem Leben, nicht mit dem Screening beginnen würden. (23)

Weiters müssen auch von offizieller Seite Informationen zur Mammographie zur Verfügung gestellt werden. Wichtig ist, dass diese Information allen Frauen zugänglich ist und auch für Frauen mit niedrigem Bildungsniveau verständlich gestaltet ist. Eine Möglichkeit wäre zum Beispiel ein „Fact sheet“, wie sie das Harding Center for Risk Literacy in Berlin zusammenstellt, zur Entscheidungshilfe mit den Einladungen zum Screening auszusenden.

Gummersbach *et al.* verglichen 2010 Informationsbroschüren zum Brustkrebsscreening in Deutschland, Italien, Spanien und Frankreich. Dabei fanden sie unzureichende Darstellung der Risiken von Screening, wobei in keiner der Broschüren die Möglichkeit von Überdiagnosen erwähnt wurde. (25) In Österreich wird mit der Einladung zum Screening

ein Folder (26) mit Informationen zur Mammographie ausgeschickt. Auf die Risiken des Screenings wird mit zwei Sätzen eingegangen, Überdiagnosen werden nur indirekt erwähnt:

Ein Verdacht auf Brustkrebs, der sich später als unbegründet erweist, kann unnötige Sorgen bereiten. Alle bei der Mammographie entdeckten Tumore werden behandelt, auch solche, die niemals Probleme bereitet hätten.(Folder des österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes) (26)

Für Frauen, die sich mehr Information zum Screening wünschen, gibt es auch eine 35-seitige Informationsbroschüre (27). In dieser wird sehr wohl auch auf die Risiken des Screeningprogrammes eingegangen und die Möglichkeit von Überdiagnosen erwähnt.

"Bei Mammographie-Screenings werden auch Tumore gefunden, die nie auffällig geworden wären. Dadurch werden Frauen zu Brustkrebspatientinnen, die Zeit ihres Lebens den Tumor nicht bemerkt hätten. leider kann zum Zeitpunkt der Diagnose niemand absehen, wie sich ein Tumor weiterentwickeln wird. Daher müssen alle, die entdeckt werden, aus medizinischer Sicht auch behandelt werden." (Informationsbroschüre des Österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes, S.28) (27)

„Bei 1 bis 9 von 1000 Frauen, die 10 Jahre lang an der Brustkrebs-Früherkennung teilnehmen, wird Brustkrebs gefunden, der sich im Leben der Frau nicht bemerkbar gemacht hätte.“ (Informationsbroschüre des Österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes, S.30) (27)

Die Publikationen von Hersch *et al.* (21) und Waller *et al.* (22) zeigen, dass Frauen unterschiedlich mit Information zu Überdiagnosen umgehen. Die meisten Frauen waren überrascht, als sie von Überdiagnosen hörten. Aus den Gesprächen ergaben sich auch viele Fragen zu dem Thema. Die meisten Frauen verstanden aber schließlich was Überdiagnosen sind. Die Mehrheit gab an, ihr Screeningverhalten auch mit dem Wissen um Überdiagnosen nicht zu verändern. Erst eine Rate von 50% Überdiagnosen würde bei den meisten zu einer Änderung im Screeningverhalten führen. Auch Missverständnisse traten nach der Information auf. So gaben einige Frauen an, dass das Wissen über Überdiagnosen zwar nicht ihre Teilnahme am Screening beeinflussen würde, sie sich jedoch im Fall einer Brustkrebsdiagnose eventuell nach alternativen Therapien oder beobachtendes Abwarten erkundigen würden. Einige waren auch der Meinung, dass

Überdiagnosen durch die Wahl anderer Screeningmethoden oder zusätzlicher Untersuchungen verringert werden könnten.

Obwohl die Mehrzahl der Befragten angab, Informationen über Überdiagnosen erhalten zu wollen, gab es auch einige Frauen, die das nicht bevorzugten. Einige Frauen gaben an, dass sie lieber eine klare Empfehlung für das Screening von ihren ÄrztInnen erhalten würden. Unter anderem bestand auch die Angst, die zur Verfügung gestellten Zahlen nicht richtig interpretieren zu können und mit der Entscheidung überfordert zu sein. Einige der befragten Frauen äußerten auch Bedenken, dass die präsentierten Zahlen zu Überdiagnosen andere Frauen vom Screening abhalten können, obwohl sie selber ihr Verhalten nicht ändern würden.

5 PROSTATAKREBSSCREENING

5.1 ALLGEMEINES

Das Prostatakarzinom ist in Österreich die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Die Inzidenz betrug im Jahr 2011 64,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner mit einer Mortalität von 13,5 pro 100.000 Männer. Die Diagnosestellung erfolgte vor allem im lokalisierten Stadium (61%). (28) Zurzeit wird mittels PSA-Test und rektaler Tastuntersuchung versucht, ein Prostatakarzinom in einem frühen Stadium zu erkennen.

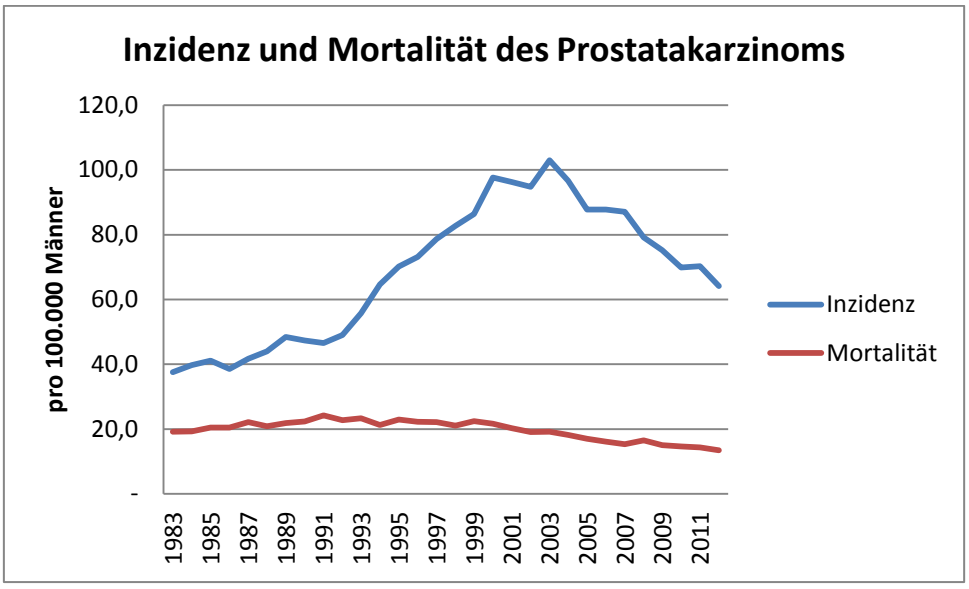


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms in Österreich zwischen 1983 und 2012. Daten von Statistik Austria (28)

Empfehlungen:

Die Empfehlungen der unterschiedlichen Gesellschaften und Gesundheitssysteme unterscheiden sich sowohl international als auch national oft sehr deutlich.

USA:

Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gibt für das Prostatascreening mittels Bestimmung des PSA-Wertes eine Grad D Empfehlung aus. Das heißt, sie raten davon ab, Männer ohne Symptome auf Prostatakrebs zu untersuchen, da die Nachteile (vor allem in Form von Überdiagnosen) überwiegen. (29)

Die American Cancer Society (ACS) gibt keine klaren Empfehlungen für oder gegen das Prostatakrebsscreening, sondern empfiehlt Männern selber eine informierte Entscheidung zu treffen. Angeboten werden sollte das Screening Männern ab 50 ohne Risikofaktoren, Männern ab 45 mit Risikofaktoren (Afroamerikaner, Prostatakrebs bei einem Verwandten ersten Grades unter 60) und Männern ab 40 mit hohen Risikofaktoren (mehr als ein Verwandter ersten Grades mit Prostatakrebs unter 60). Da das Prostatakarzinom in der Regel ein langsam wachsender Tumor ist, sollte das Screening nur Personen deren Lebenserwartung mindestens 10 weitere Jahre beträgt, angeboten werden. (30)

Kanada:

Die Canadian Task Force of Preventive Health Care (CTFPHC) rät Männern vom Screening mittels Bestimmung des PSA-Wertes ab. (31)

Österreich:

In Österreich geben die relevanten Organisationen verschiedene Empfehlungen ab. Die Österreichischen Krebshilfe, die Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Berufsverband der österreichischen Urologen treten gemeinsam für ein Screening mittels PSA-Test ein. Sie empfehlen allen Männern ab dem 45. Lebensjahr regelmäßig an der Prostatavorsorgeuntersuchung teilzunehmen, bei positiver Familienanamnese bereits ab bzw. vor dem 40. Lebensjahr. Je nach PSA-Wert wird ein Screeningintervall zwischen einem und vier Jahren empfohlen. (32–34)

Der Hauptverband der Sozialversicherungen gibt im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung keine klare Empfehlung zum Prostatakrebsscreening ab. Eine Bestimmung des PSA-Wertes ist in der Vorsorgeuntersuchung nicht routinemäßig vorgesehen. Jedoch können Männer ab dem 50. Lebensjahr auf eigenen Wunsch am Screening kostenfrei teilnehmen.

5.2 ÜBERDIAGNOSEN

Das Wissen um ein großes Reservoir an nicht-fortschreitenden Prostatakarzinomen durch post-mortem Studien und eine hohe Zunahme der Inzidenz im Zusammenhang mit der Einführung des PSA-Tests lassen auf eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an Überdiagnosen im Zusammenhang mit dem Prostatakrebsscreening schließen. So stieg in Österreich zwischen 1993 und 2003 die Inzidenz von 49 / 100.000 auf 103 / 100.000, bevor sie bis 2012 wieder auf 64,1 / 100.000 abnahm. (28) (Abbildung 2). Auch in den USA könnte man zwischen 1986 und 1993 mit der Zunahme von PSA-Tests eine Verdoppelung der Inzidenz von 86 / 100.000 auf 179 / 100.000 feststellen. (35) Inwieweit diese zusätzlichen Diagnosen wirklich Überdiagnosen entsprechen kann jedoch erst durch das Ermitteln der kumulativen Inzidenz nach einer genügend langen Follow-up Zeit festgestellt werden. Ohne Überdiagnosen wäre nach einer anfänglich hohen Inzidenz bei Einführung des Screenings ein Rückgang derselben zu erwarten, da der Diagnosezeitpunkt nur nach vorne verlegt wird. In Bezug auf die österreichischen Zahlen ist jedoch auch 2012, also 19 Jahre nach dem Beginn des Inzidenzanstieges, die Inzidenz noch nicht auf das ursprüngliche Niveau gesunken.

Randomisiert kontrollierte Studien:

Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben bieten randomisiert kontrollierte Studien bieten die höchste Evidenz um Aussagen zu Überdiagnosen zu treffen. Für das Prostatakrebsscreening stellen jedoch vor allem die lange Vorlaufzeit der Erkrankung und die daraus folgende Notwendigkeit für ein langes Follow-up und die hohe Kontaminationsrate der Kontrollgruppen durch opportunistisches Screening (bis zu 52% in der PLCO Studie) ein Problem dar.

Folgende randomisiert kontrollierte Studien wurden zum Prostatakarzinomscreening durchgeführt. Beschreibung der Studien in Tabelle 4.

- **European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer** (36)
- **Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial** (37)
- **Göteborg Trial** (38)
- **Norrköping** (39)

- **Quebec** (40)
- **Stockholm** (41)

Mit Ausnahme der ERSPC konnte in keiner der durchgeführten Studien eine signifikante Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität nachgewiesen werden. Jedoch wurde in allen Studien, mit Ausnahme der Stockholmer Studie, eine erhöhte Inzidenz für das Prostatakarzinom in der gescreenten Gruppe festgestellt, was auf Überdiagnosen hinweist. (42) So wurde in der ERSPC eine RR von 1,58 für die Diagnose eines Prostatakarzinoms festgestellt. Das bedeutet, dass in der gescreenten Gruppe 58% mehr Prostatakarzinome diagnostiziert wurden, als in der Kontrollgruppe. Das heißt, dass 36,7% der gestellten Diagnosen in der gescreenten Gruppe zusätzlich gestellte Diagnosen sind (58% von 158% sind 36,7%). Da diese Werte 21 Jahre nach Beginn der Studie publiziert wurden, kann man davon ausgehen, dass die Nachbeobachtungszeit länger als die Lead-time ist und diese zusätzlich gestellten Prostatakarzinom-Diagnosen Überdiagnosen entsprechen. Eine Übersicht über die Angaben zu Überdiagnosen aus diesen Studien bietet Tabelle 5.

Studie	Teilnehmer		Alter	Screeningmethode	Screeningintervall	Schwächen der Studie
	Screening	Kontrolle				
ERSPC, 1991	72 891	89 352	55-69	PSA	4 Jahre	Internationale Studie, große Heterogenität
PLCO, 1993	38 349	38 350	55-74	PSA, DRU	jährlich	Kontamination der Kontrollgruppe durch opport. Screening ca. 50%
Göteborg, 1994	9 952	10 048	50-64	PSA	2 Jahre	Keine Angaben zu Überdiagnosen, keine Angaben zu opport. Screening in der Kontrollgruppe
Norrköping, 1987	1 494	7 532	50-69	PSA, DRU	3 Jahre	Keine Angaben zu opport. Screening in der Kontrollgruppe
Quebec, 1988	31 133	15 353	45-80	PSA, DRU		Keine Angaben über Inzidenz des ProstataCas -> keine Rückschlusse auf ÜD möglich
Stockholm, 1988	2 374	24 772	55-70	PSA, DRU, rekt. US	einmalig	

Tabelle 4: Übersicht über die zum Prostatakrebsscreening durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien. ERSPC=European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PLCO=Prostate, Lung, Colon and Ovary Cancer Screening Trial, PSA=Prostataspezifisches Antigen, DRU=digitale rektale Untersuchung, rekt. US= rektaler Ultraschall

Ilic *et al.* verfassten für die **Cochrane Collaboration** 2013 eine Meta-Analyse über die fünf RCTs, welche zum Screening nach Prostatakrebs durchgeführt wurden. Dabei bewerteten sie nur die ERSPC und PLCO Studien als ausreichend randomisiert. Obwohl die ERSPC eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Prostatakrebs zeigte, verschwand dieser Effekt in der Metaanalyse.
Das Risiko eine Prostatakarzinomdiagnose gestellt zu bekommen war für die gescreente Gruppen 30% höher als für die ungescreente Vergleichsgruppe (95%-iges Konfidenzintervall 1,03-1,64). (42)

Djulbegovic *et al.* verfassten 2010 ebenfalls eine Review. Auch sie fanden keine Evidenz für eine Verringerung der Gesamtmortalität sowie der Mortalität durch Prostatakrebs. Unter den gescreenten Personen fand man eine höhere Inzidenz an Prostatakarzinomen des Stadiums I. Das Risiko für eine Krebsdiagnose war in dieser Gruppe um 46% höher als unter den Personen ohne Screening. Dies entspricht etwa 20 zusätzlichen Diagnosen pro 1000 Männer. Djulbegovic *et al.* geben eine Rate an Überdiagnosen zwischen 29 und 56% an. (38)

Autopsiestudien:

Post-mortem Studien können zwar keine konkreten Zahlen zu Überdiagnosen liefern, jedoch zeigen sie, dass ein großes Reservoir an Prostatakarzinomen besteht, welche niemals klinisch auffallen. Sakr *et al.* untersuchten die Prostata von 525 amerikanischen Männern, welche durch Verkehrsunfälle ums Leben kamen, Stimatiou *et al.* von 212 griechischen Männern. Beide fanden deutlich mehr Karzinome als Inzidenz- und Mortalitätsraten vermuten ließen und fanden auch eine deutliche Altersabhängigkeit. Die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom lag für Männer über 60 zwischen 30 und 70%. (1)

Modellstudien:

Anhand der Daten der durchgeführten RCTs bzw. Inzidenzraten wurden zahlreiche Modellstudien zum Prostatakrebsscreening durchgeführt.

Etzioni *et al.* entwickelten 2002 ein Computersimulationsmodell um auf Basis der amerikanischen Inzidenzraten eine Aussage zu Überdiagnosen treffen zu können. Dabei kamen sie auf Überdiagnoseraten von 29% für die weiße und 44% für die schwarze US-amerikanische Bevölkerung. (35)

Draisma *et al.* veröffentlichten 2003 eine Modellstudie zu Überdiagnosen und Lead-time in Bezug auf das Prostatakrebsscreening basierend auf den Daten des Rotterdamer Teils der ERPCS. Als Überdiagnosen wurden Karzinome, welche zur Lebzeiten des Patienten nicht diagnostiziert worden wären, definiert. Draisma *et al.* berechneten die Rate der Überdiagnosen für vier verschiedene Screening-Modelle.

1. für ein einmaliges Screening im Alter von 65 Jahren wurde eine Rate an Überdiagnosen von 47% aller durch Screening entdeckten Prostatakarzinome berechnet.
2. ein einmaliges Screening im Alter von 70 Jahren ergab eine Überdiagnoserate von 53%
3. ein 4-jährliches Screening im Alter zwischen 55 und 67 Jahren würde zu einer Überdiagnoserate von 48% führen
4. ein jährliches Screening zwischen 55 und 67 Jahren hätte eine Überdiagnoserate von 50% zur Folge.

Die Schwächen dieser Modellstudie liegen zum Teil in den zugrunde liegenden Daten aus der Rotterdamer Studie. So nahmen nur 49.2% der eingeladenen Männer zwischen 55 und 74 Jahren an der Studie teil. Es ist daher mit einem Selektionsbias bereits vor der Randomisierung zu rechnen.
Die Annahme des Modells, dass 100% der Männer einer Screeningeinladung folgen würden, ist auch unrealistisch und führt zu einer zu hohen Angabe von Überdiagnosen. (43)

Auch **Heijnsdijk *et al.*** verwendeten die Daten des Rotterdamer Teils der ERSPC für ihre Studie. Sie verglichen vier Screeningmodelle um Überdiagnosen, Übertherapien und die damit verbundenen Mehrkosten zu untersuchen.

- 4-jährliches Screening im Alter zwischen 55 und 70 Jahren:

Für dieses Screeningmodell wurde ein Überdiagnoserate von 42% der durch Screening entdeckten Karzinome gefunden

- jährliches Screening im Alter zwischen 55 und 70 Jahren:
  durch jährliches Screening erhöht sich die Zahl der Überdiagnosen auf 49%
- zweijährliches Screening im Alter zwischen 55 und 70 Jahren:
  ein Screeningintervall von zwei Jahren hat eine Überdiagnoserate von 48% zur Folge
- 4-jährliches Screening im Alter zwischen 55 und 75 Jahren:
  Eine Ausweitung des Screenings auf Männer bis 75 erhöht die Zahl der Überdiagosen auf 57% aller durch Screening entdeckten Karzinome.

Auch die Berechnungen von Heijnsdijk *et al.* nehmen eine Teilnahmerate von 100% am Screening an, welche unrealistisch hoch ist. (44)

Überdiagnosen			
	RR	**% der gestellten Diagnosen**	**% der durch Screening gestellten Diagnosen**
randomisiert kontrollierte Studien			
ERSPC	1,58 [1,53 - 1,64]	36,7% [34,6% - 39,0%]	
PLCO	1,12 [1,08 - 1,18]	10,7% [7,4% - 15,3%]	
Norrköping	1,47 [1,16 - 1,86]	32,0% [13,8% - 46,2%]	
Stockholm	*1,10 [0,96 - 1,26]*		
Reviews			
Cochrane	1,30 [1,03 - 1,64]	23,1% [2,9% - 39,0%]	
Djulbegovic	1,46 [1,21 - 1,77]	31,5% [17,4% - 43,5%]	
Modellstudien			
Draisma			47-53%
Etzioni			29% und 44%
Heijnsdijk			42-57%

Tabelle 5: Übersicht über die Angaben zu Überdiagnosen in ausgewählten Studien. RR >1 bedeutet, dass in der gescreenten Gruppe mehr Prostatakarzinom-Diagnosen gestellt werden. Z.B.: RR=1,58 bedeutet, dass in der gescreenten Gruppe 58% mehr Prostatakarzinome diagnostiziert werden, als in der Kontrollgruppe. Daraus lässt sich der Anteil der Überdiagnosen an allen gestellten Prostatakrebs-Diagnosen (Screening und klinisch) berechnen.

5.2.1 AUSWIRKUNGEN

Die Folgen von Überdiagnosen sind Übertherapien, welche unterschiedliche Nebenwirkungen mit sich bringen.

Das Prostatakarzinom wird in der Regel durch Operation (Prostatektomie), Strahlentherapie oder Hormontherapie behandelt. Welche Therapieoption zur Wahl kommt hängt vor allem von Tumorstadium, Alter und Komorbidität des Patienten und der persönlichen Präferenz des Patienten und des/der behandelnden Arztes/Ärztin ab. Eine eindeutige evidenzbasierte Klärung, welche Therapieoptionen am sinnvollsten sind, steht jedoch noch aus. Da es sich bei Überdiagnosen in den meisten Fällen um lokalisierte Karzinome handelt wird im Folgenden nicht auf palliative Therapiemöglichkeiten eingegangen.

- <u>Prostatektomie:</u>

  Die Entfernung der Prostata ist ein kurativer Therapieansatz, der vor allem im lokalisierten Stadium und bei jüngeren Männern (die Lebenserwartung sollte zumindest noch weitere 10 Jahre betragen) durchgeführt wird. Je nach Größe und Lage des Tumors kann dabei eine nervenschonende Operation, welche die Erektionsfähigkeit erhalten soll, durchgeführt werden.

  Ausgehend von den Daten der Statistik Austria wurde in Österreich, in den Jahren 2009-2011, bei knapp über 60% der Prostatakarzinompatienten eine Prostatektomie durchgeführt.[1] (28, 45)

  Wie jede Operation können auch bei einer Prostatektomie Komplikationen auftreten. Dazu zählen unter anderem Blutungen und Infektionen. Die Mortalitätsrate einer Prostatektomie beträgt 0,5%, steigt jedoch bei Männern über 75 auf 1% an. (46)

  Mols *et al.* untersuchten mit welchen Nebenwirkungen Prostatakrebsüberlebende (zu denen auch Überdiagnostizierte gehören) zu kämpfen haben. 48% der Patienten litten auch noch 5-10 Jahre nach der Diagnose unter Harninkontinenz

[1] Berechnet aus den Zahlen zu Inzidenz und durchgeführten Prostatektomien in den entsprechenden Jahren. Für 2011 (aktuellste verfügbare Daten): 2934 Prostatektomien auf 4800 Prostatakrebsdiagnosen entspricht 61,1% , 2010: 2923/4699 = 62,2% und 2009: 3162/4963 = 63,7%(1)

und 74% unter erektilen Dysfunktionen. In der altersentsprechenden Normalbevölkerung haben nur 4 bzw. 18% diese Probleme. (47)

- Bestrahlung:

  Die perkutane Bestrahlung stellt eine Alternative zur radikalen Prostatektomie dar, wenn eine Operation zum Beispiel auf Grund von Komorbiditäten des Patienten zu riskant ist, oder aber der Patient diese Therapie einer Operation vorzieht.

  Mols *et al.* fanden heraus, dass 23-24% der mit Strahlentherapie behandelten Prostatakrebsüberlebenden unter Harninkontinenz und 14% unter Stuhlinkontinenz leiden. 67% der Überlebenden berichten über erektile Dysfunktion. (47)

- Hormontherapie:

  Mols *et al.* gaben an, dass ein Viertel der mit Hormontherapie behandelten Prostatakrebsüberlebenden unter Harninkontinenz leiden und 68% mit erektiler Dysfunktion zu kämpfen haben. (47)

- beobachtendes Abwarten:

  Interessanterweise gaben bei der durch Mols *et al.* durchgeführten Befragung auch 40% der Prostatakrebsüberlebenden, welche lediglich beobachtet wurden, Erektionsprobleme an (im Gegensatz zu 18% in der altersentsprechenden Vergleichsbevölkerung). Auch Harninkontinenz war für 23% der Männer ohne Therapie ein Problem. (47)

Heijnsdijk *et al.* stellten in ihrer Studie dar, mit welchen Therapieoptionen die überdiagnostizierten Prostatakarzinome behandelt werden. Dabei berechneten sie, dass bei 31,0% eine radikale Prostatektomie durchgeführt wird, 37,8% sich einer Strahlentherapie unterziehen und man sich bei 31,2% für beobachtendes Abwarten entscheidet. (44)

Abgesehen von den Nebenwirkungen der Behandlung bringt eine Krebsdiagnose auch eine große psychische Belastung für die Betroffenen selbst, aber auch ihre Angehörigen mit sich.

Schließlich hat eine hohe Anzahl an Überdiagnosen auch Folgen für die gesamte Gesellschaft, da vermehrt Geld für deren Therapien ausgegeben wird, welches schließlich in anderen Bereichen des Gesundheitssystems fehlt.

Ausgehend von den Daten der ERSPC berechneten Heijnsdijk *et al* die Kosten, welche ein organisiertes vierjährliches Screening mittels PSA-Tests für die Altersgruppe 55-70, verursachen würde. Die Kosten für die Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms würden durch die Einführung eines Screeningprogrammes um 100% steigen. Je nach Screeningintervall und Altersgruppe würden Überdiagnosen einen Anteil von 39-51% davon ausmachen. (44)

5.2.2 KONSEQUENZEN

Mit dem jetzigen Wissen über den fehlenden bzw. sehr geringen Effekt des Prostatakrebsscreenings auf die Mortalität und die hohe Anzahl an gestellten Überdiagnosen muss man vom Screening mittels PSA-Test abraten. Die Einführung eines organisierten Screeningprogramms würde außerdem erhebliche Mehrkosten (44) für das Gesundheitssystem mit sich bringen. Opportunistisches Screening wie es derzeit in Österreich, sowie den meisten europäischen Ländern, durchgeführt wird, wird sich nur verhindern lassen, wenn Männern genügend Informationen zu den Vor- und Nachteilen des Screenings erhalten, um dann eine informierte Entscheidung zu treffen.

6 GEBÄRMUTTERHALSKREBSSCREENING

6.1 ALLGEMEINES

Gebärmutterhalskrebs ist die 10.-häufigste Krebserkrankung von Frauen in Österreich. Die Inzidenz betrug im Jahr 2012 7,0 pro 100.000 Frauen. Dabei ist eine stetige Abnahme der Inzidenz seit 1983 zu beobachten. Damals betrug die Zahl der Neuerkrankungen noch 19,2 pro 100.000 Frauen. Auch die Mortalität konnte im Laufe der Zeit von 4,4 pro 100.000 (1983) auf 2,1 pro 100.000 (2012) mehr als halbiert werden. (48)

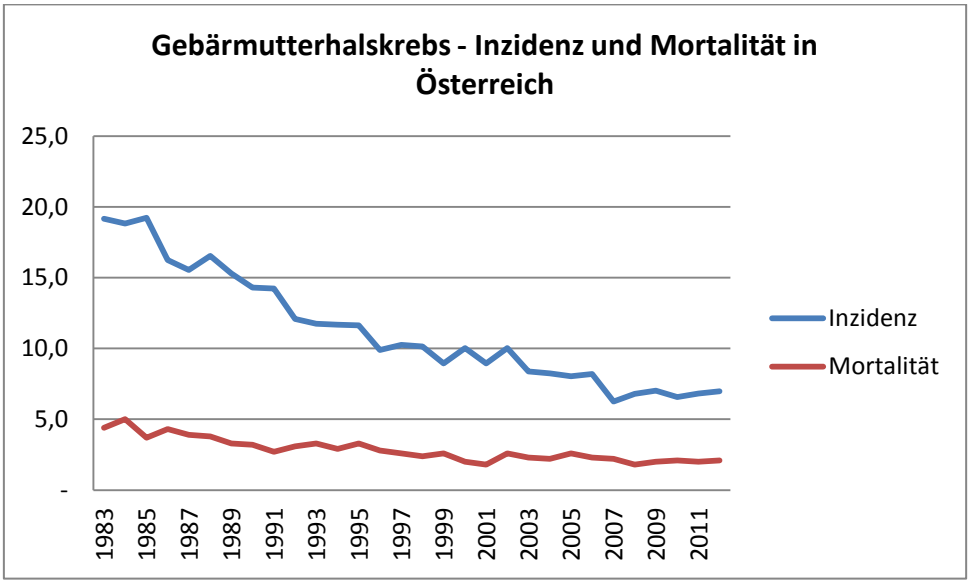


Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität des Cervixkarzinoms in Österreich zwischen 1983 und 2012. Daten von Statistik Austria (48)

Das Screening auf Gebärmutterhalskrebs erfolgt durch eine zytologische Untersuchung, den Pap-Anstrich. Auch der HPV-Test kommt in einigen Ländern als primäre Screeningmethode zum Einsatz, wird in Österreich jedoch nur zur weiteren Triagierung einer PAP III Zytologie, sowie als Follow-up von behandelter CIN eingesetzt. (49)

Empfehlungen:

Die Screeningempfehlungen unterscheiden sich sowohl international als auch national unter den verschiedenen Organisationen. Die Unterschiede liegen hierbei besonders in den zu screenenden Altersgruppen, im Screeningintervall und ob nur mittels Pap-Abstrich, oder in Kombination mit einem HPV-Test gescreent werden soll. Im Folgenden sind einige internationale Empfehlungen aufgelistet.

US Preventive Service Task Force (USPSTF):

Die USPSTF empfiehlt Frauen zwischen 21 und 65 Jahren ein Screening mittels Pap-Abstrich in einem 3-jährlichen Intervall. Für Frauen zwischen 30 und 65, die das Screeningintervall vergrößern wollen, wird der Pap-Abstrich mit einem zusätzlichen HPV-Test alle 5 Jahre empfohlen. Die USPSTF vergibt dafür eine Grad A Empfehlung. (50)

National Health Service (NHS) England:

In England besteht ein organisiertes Screening für Gebärmutterhalskrebs, das Cervical Cancer Screening Programme, seit 1988. Dies schließt alle Frauen im Alter von 25 bis 64 Jahren ein. Frauen zwischen 25 und 49 werden dabei alle 3 Jahre zum Screening eingeladen, Frauen zwischen 50 und 64, alle 5 Jahre. HPV-Tests werden im Falle einer auffälligen Zytologie (liquid based cytology) durchgeführt. In manchen Regionen wird der HPV-Test als erste Screeningmaßnahme durchgeführt, eine zytologische Untersuchung erfolgt dann nur bei positivem HPV-Test. (51)

Kanada:

In Kanada wird das Screening auf Gebärmutterhalskrebs Frauen zwischen 25 und 69 Jahren in einem Intervall von 3 Jahren empfohlen. (52)

Österreich:

In Österreich wird das Screening auf Gebärmutterhalskrebs als opportunistisches Screening durchgeführt. Das Bundesministerium für Gesundheit empfiehlt hierbei ein jährliches Screening aller Frauen mittels Pap-Abstrich ab dem 18. Lebensjahr. (6)
Die österreichische Krebshilfe empfiehlt einen jährlichen Krebsabstrich ab dem 20. Lebensjahr. Die Kosten dafür werden von den Krankenkassen übernommen. Der Hauptverband der Sozialversicherungsträger empfiehlt im wissenschaftlichen Handbuch zur Vorsorgeuntersuchung ein 3-jährliches Screening für alle Frauen zwischen 19 und 70 Jahren, nach 2-3 unauffälligen initialen Untersuchungen, welche im jährlichen Intervall durchgeführt werden sollen. (53)

Deutschland:

In Deutschland wird allen Frauen ab dem 20. Lebensjahr eine jährliche Teilnahme am Zervixkarzinom-Screening von den Krankenkassen bezahlt. Das Screening erfolgt mittels Pap-Abstrich und wird als opportunistisches Screening angeboten. (54)

Finnland:

in Finnland wird bereits seit 1960 ein organisiertes Screening durchgeführt. Dabei werden alle Frauen zwischen 30 und 60 Jahren alle 5 Jahre zum Screening mittels Pap-Abstrich eingeladen. (55)

Organisation	Intervall	Alter Beginn	Alter Ende	
Österreich	jährlich, 3-jährlich[1]	18 bzw. 20[2]	keine Einschränkung bzw. 70[3]	opportunistisches Screening
Deutschland	jährlich	20	keine Einschränkung	opportunistisches Screening
NHS (England)	3 bzw. 5 Jahre[4]	25	64	HPV-Test in manchen Regionen als First-Line-Screening, organisiertes Screening
CTFPHC[5] (Kanada)	3 Jahre	25	69	
USPSTF[6] (USA)	3 bzw. 5 Jahre	21	65	HPV-Test ab 30 als Option um das Screeningintervall auf 5 Jahre zu verlängern
Finnland	5 Jahre	30	60	organisiertes Screening

Tabelle 6: Screeningempfehlungen verschiedener Länder und Organisationen im Überblick. 1) Bundesministerium f. Gesundheit und Österreichische Krebshilfe empfehlen jährliches Screening, die Österr. Sozialversicherung ein 3-jährliches Screening , 2)Bundesministerium für Gesundheit empfiehlt ab dem 18. Lj., die Österreichische Krebshilfe ab dem 20., 3) BMfG und Österr. Krebshilfe geben keine Einschränkung, die Österr. Sozialversicherung empfiehlt ein Screening bis 70, 4) 25-49 Jahre: 3-jährlich, ab 50 alle 5 Jahre 5) Canadian Task Force of Preventive Health Care 6) U.S. Preventive Services Task Force

6.2 ÜBERDIAGNOSEN

Überdiagnosen welche durch das Screening auf Gebärmutterhalskrebs gestellt werden, betreffen vor allem die zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), welche als präkanzeröse Veränderungen eingestuft werden. Dabei werden drei Stufen der CIN voneinander unterschieden. Als CIN I und CIN II werden leicht- und mittelgradige Dysplasien bezeichnet, unter CIN III werden schwere Dysplasien und Carcinoma in situ zusammengefasst. (56) Einige dieser Läsionen regredieren spontan, während andere sich zu einem invasiven Karzinom weiterentwickeln. Die Regressionsraten hängen dabei einerseits vom Stadium der CIN ab, aber auch Alter und HPV-Status der Patientin spielen eine Rolle. (57)

Durch das Wissen über diese Spontanregressionen stellt sich also die Frage, welche Läsionen wie behandelt werden sollten und in welchen Fällen man wie lange mit einer Intervention warten kann. Ein aggressives Vorgehen erhöht dabei die Zahl der Überdiagnosen, während durch eine zu passive Haltung Karzinome übersehen werden können.

Regression von präkanzerösen Veränderungen des Gebärmutterhalses:

Eine Studie zur direkten Beobachtung von Regression und Progression zervikaler intraepithelialer Neoplasien ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Daher basieren die meisten Angaben auf Modellstudien, welche Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms mit Daten aus Zeiten vor der Einführung des Screenings vergleichen. Solche Studien sind in der Regel anfälliger für Fehler.
Wie schon beschrieben hängen Regression bzw. Progression einer CIN unter anderem vom Grad der Dysplasie, dem Alter und HPV-Status der Patientin und weiteren Risikofaktoren (z.B. HIV-Infektion, Rauchen) ab. Einige Studien gehen auf diese Unterschiede ein, die meisten geben jedoch nur allgemeine Zahlen an.

Die **cervikale intraepitheliale Neoplasie I (CIN I)** ist die mildeste Form der Dysplasie. Sie ist definiert durch leichte Dysplasie und geringe Mitoseaktivität, welche nur im unteren Drittel des Zervixepithels zu finden sind. HPV-assoziierte Zellveränderungen können über die gesamte Dicke des Epithels auftreten. (58) Sie hat die höchste Chance auf spontane

Regression. Ostör *et al.* geben an, dass etwa 60% der CIN I sich spontan zurückbilden. Etwa 30% persistieren und 10% entwickeln sich zu einer CIN III. Jedoch nur 1% der CIN I Läsionen gehen in ein invasives Karzinom über. (59) Dies hat dazu geführt, dass in den meisten Empfehlungen zur Behandlung für die CIN I nur mehr eine Beobachtung empfohlen wird. (49, 60)

Die **cervikale intraepitheliale Neoplasie II (CIN II)** beschreibt eine moderate Dysplasie. Sie ist definiert durch dysplastische Zellveränderungen und Mitoseaktivität in der unteren Hälfte bis 2/3 des Epithels. Die Zellkernveränderungen sind in der Regel stärker als bei der CIN I ausgeprägt. (58) Auch eine CIN II kann sich in vielen Fällen noch spontan zurückbilden. Ostör *et al.* geben eine Regressionsrate von 40% an. Weitere 40% persistieren und etwa 20% schreiten zu einer CIN III fort. In 5% der Fälle entwickelt sich aus einer CIN II ein invasives Karzinom. (59) Eine kleine Kohortenstudie von Discacciati *et al.* beschreibt für CIN II nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr, eine Regression von 74% und eine Progression zu CIN III von 24%. (61) McAllum *et al.* beschreiben bei Frauen unter 25 Jahren eine Regressionsrate von 62% für CIN II. (62)

Auch bei einer CIN II wird in den meisten Fällen zunächst eine beobachtende Haltung einer Intervention vorgezogen. Die Dauer des Beobachtungszeitraums bis zur Therapie liegt dabei zwischen 12 und 24 Monaten. (49)

Die **cervikale intraepitheliale Neoplasie III (CIN III)** ist die schwerste Form der Dysplasie und mit einem Carcinoma in situ gleichzusetzen. Dysplastische Zellen sowie zahlreiche atypische Mitosen finden sich hierbei über die gesamte Epitheldicke. Die Basalmembran ist jedoch noch nicht durchbrochen. (58) Über die Zahlen der Krebsvorstufen, die schließlich fortschreiten, wird diskutiert. Forsmo *et al.* geben eine Progressionsrate von 20% (63) an, Sasieni *et al.*, welche die Situation bei jungen Frauen zwischen 20 und 24 Jahren untersuchten, lediglich 3% (64). Laut Ostör *et al.* entwickeln sich über 12% der CIN III zu einem invasiven Karzinom. (59) Jedoch gibt es auch hier spontane Regressionen. Ostör *et al.* geben eine spontane Regressionsrate von 33% an. Motamedi *et al.* fanden deutlich geringere Zahlen zur Regression von CIN III Läsionen. Sie verglichen Biopsieergebnisse, welche eine CIN III zeigten, mit den Präparaten der darauf folgenden Konisationen. Die Regressionsrate lag in dieser Studie bei lediglich 1,3%. 1,9% der CIN III

schritten in diesem Zeitraum zu einem invasiven Karzinom fort. Allerdings betrug das Intervall dabei nur zwischen 2 und 463 Tagen. (65) Zwischen 1965 und 1974 wurde in Neuseeland eine als unethisch geltende Studie zum natürlichen Verlauf der CIN III durchgeführt. Dabei wurde Frauen, welche eine bioptisch gesicherte CIN III hatten, nicht behandelt. McCredie *et al.* publizierten diese Daten 2008 als retrospektive Kohortenstudie. Dabei fanden sie bei unbehandelter CIN III in 31% eine Progression zum invasiven Karzinom innerhalb von 30 Jahren. Bei Frauen, welche eine persistierende CIN III über 24 Monate hatten, lag das Risiko der Progression bei 50%. (66)

Weitere Publikationen geben Regressions- und Progressionsraten für mehrere Stadien der Dysplasie gemeinsam an. Raffle *et al.* beschreiben, dass nur etwa 15,4% der CIN II und CIN III sich zu einem invasiven Karzinom weiterentwickeln. (67) Auch Barker *et al.* meinen, dass über 80% der behandelten CINs (dies schließt persistierende CIN II und CIN III ein) nicht progredient wären. (60) Van Oortmarssen *et al.* differenzieren in ihren Angaben zwischen Frauen unter und über 34. Für die jüngere Altersgruppe geben sie eine Regressionsrate von 84% an, für ältere Frauen von 40%. Dabei werden CINs aller Grade zusammengenommen. (68) Auch Bos *et al.* differenzieren nicht zwischen den verschiedenen Stadien der CIN. Sie geben eine Regressionsrate von etwa 39% an. (69)

Der Vergleich der publizierten Studien ist auf Grund unterschiedlicher Studiendesigns schwierig, eine Übersicht sollen folgende Tabellen bieten:

Regressionsraten				
	CIN I	**CIN II**	**CIN III**	
Ostör, 1993	60%	40%	33%	
Oortmarssen, 1991	<34 J.: 84%, >34J.: 40%			
Bos, 1997	39%			
Discacciati, 2011		74%		Beobachtungszeit 1 Jahr
McAllum, 2011		<25 J.: 62%		Beobachtungszeit durchschnittlich 8 Monate
Motamedi, 2015			1,3%	Beobachtungszeit zwischen 2 und 463 Tagen
Sasieni, 2009		20-24 J.: ca. 50%		Beobachtungszeit max. 5 Jahre

Tabelle 7: Übersicht über den Anteil, der zervikalen intraepithelialen Neoplasien, welcher sich spontan zurückbildet in Bezug auf Stadium und teilweise Alter aus verschiedenen Publikationen. CIN=cervical intrepithelial neoplasia

Progressionsraten (zu invasivem Karzinom)				
	CIN I	**CIN II**	**CIN III**	
Ostör, 1993	1%	5%	>12%	
Raffle, 2003		15,4%		
Forsmo, 1998			20%	
Sasieni, 2009			3% (20-24 J.)	bis zum 25. Lj.
Motamedi, 2015			1,9%	Beobachtungszeit zw. 2 und 463 Tagen
Mc Credie, 2008			31%	innerhalb von 30 Jahren
Barken, 2011		13-16%		

Tabelle 8: Übersicht über den Anteil an zervikalen intraepithelialen Neoplasien, welcher zu einem invasiven Karzinom fortschreitet, in Bezug auf Stadium und teilweise Alter.

Anhand von Regressions- und Progressionsraten kann auf die Häufigkeit von Überdiagnosen geschlossen werden. Dabei ist es notwendig Studien mit einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum heranzuziehen, da die Entwicklung einer leichten Dysplasie bis zu einem klinisch auffälligen, invasiven Karzinom mehrere Jahre

dauern kann. Von Bedeutung sind vor allem Überdiagnosen von CIN III sowie persistierender CIN II, da diese als behandlungswürdige Läsionen gelten. Für die CIN III kann von etwa 70% Überdiagnosen ausgegangen werden, wenn man die von McCredie *et al.* veröffentlichten Daten, welche eine nach einer sehr langen Beobachtungszeit von 30 Jahren ermittelt wurden, betrachtet. (66) Sowohl Barken *et al*. als auch Raffle *et al.* geben an, dass über 80% der CIN II und III nicht zu einem invasiven Karzinom fortschreiten würden, also überdiagnostiziert werden. (60, 67) Für junge Frauen werden zum Teil noch höhere Raten an Überdiagnosen angenommen, da sie höhere Raten an Spontanregressionen aufweisen (62, 64, 68)

Es ist anzunehmen, dass auch invasive Zervixkarzinome zu einem geringeren Anteil überdiagnostiziert werden. Dies geschieht vor allem dann, wenn ältere Patientinnen gescreent werden und Tumore in einem frühen Stadium entdeckt werden, so dass sie vor dem Ableben der Patientin nicht mehr klinisch auffällig werden würden. Aber auch bei jüngeren Patientinnen ist anzunehmen, dass ein kleiner Teil der invasiven Karzinome sich nicht zu einem klinisch relevanten Tumor weiterentwickelt. Diese Überdiagnosen sind jedoch kaum nachzuweisen, da ein nicht behandeln und beobachten von invasiven Läsionen unethisch wäre. Da die Inzidenz des Zervixkarzinoms durch Screening stark gesunken ist, sind auch keine Vergleiche von kumulativer Inzidenz, wie etwa beim Brustkrebs- oder Prostatakrebsscreening, sinnvoll.

6.2.1 AUSWIRKUNGEN

Die Folgen von Überdiagnosen durch Screening auf Gebärmutterhalskrebs sind **Übertherapien**, welche je nach Stadium der Erkrankung mehr oder weniger invasiv sind. Ich beschreibe im Folgenden vor allem die Therapie der verschiedenen Stadien der CIN, da in diesem Bereich die meisten Überdiagnosen gestellt werden.

Die CIN ist eine histologische Diagnose. Sie erfolgt also nach Entnahme einer Biopsie, welche meist auf Grund eines auffälligen Pap-Abstriches indiziert ist. Wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben wird dabei je nach Grad der Dysplasie zwischen CIN I, II und III unterschieden.

Die Therapieleitlinien haben sich dabei in den letzten Jahren immer wieder verändert, sodass man versucht immer weniger invasive Methoden zu verwenden.

Die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt folgendes Vorgehen bei Diagnose einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (49):

- CIN I: Kontrolle in 3-6 monatigen Abständen mit Kolposkopie, eventueller Biospie und Zytologie über maximal 2 Jahre
- CIN II: : Kontrolle in 3-6 monatigen Abständen mit Kolposkopie, eventueller Biospie und Zytologie über maximal 1 Jahr
- CIN III: Konisation

Andere Organisationen geben andere Empfehlungen heraus. Im angloamerikanischen Raum wird dabei ein zurückhaltenderes Vorgehen favorisiert. So empfiehlt das NHS bei Diagnosen einer CIN I erst nach 12 Monaten eine Kontrolle.

Auch in Dänemark wird bei Vorliegen einer CIN I keine Therapie empfohlen und eine CIN II bis zu 24 Monate beobachtet. (60)

Die Konisation kann mittels Hochfrequenz-Schlinge oder Skalpell erfolgen. Für die Behandlung einer CIN I stehen auch destruktive Verfahren zu Verfügung. Eine Messerkonisation wird heutzutage nur mehr zurückhaltend eingesetzt, da sie mit einer erhöhten Komplikationsrate während und nach dem Eingriff verbunden ist. So erfordert der Eingriff einen stationären Aufenthalt und wird in Allgemeinnarkose durchgeführt.

Sowohl der Blutverlust während der Operation als auch das Risiko für Nachblutungen sind im Vergleich zu weniger invasiven Techniken erhöht. Als Langzeitfolge entsteht ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten. (70, 71) Daher wird die Messerkonisation heutzutage nur mehr bei älteren Frauen ohne Kinderwunsch, bei Verdacht auf Mikroinvasion, bei schweren glandulären Läsionen, welche meist tief in der Endozervix liegen, sowie bei bestehender oder fortschreitender Dysplasie nach konservativeren Methoden eingesetzt. (70) Die Methode der Wahl für eine Konisation ist heute die Hochfrequenzschlingen-Konisation, welche mit einer elektrischen Schlinge durchgeführt wird. Synonym dafür werden die Ausdrücke LLETZ (Large Loop Excision oft the Transformation Zone) und LEEP (Loop Electrical Excision Procedure) verwendet. Diese Technik der Konisation kann im ambulanten Bereich durchgeführt werden und erfordert lediglich eine lokale Betäubung. Im Gegensatz zu der Messerkonisation sind die Risiken für Blutungen während und nach dem Eingriff sowie für Frühgeburtlichkeit einer folgenden Schwangerschaft deutlich niedriger. (70)

Bei leichtgradiger Dysplasie im Sinne einer CIN I können auch destruktive Verfahren zum Einsatz kommen. Dafür stehen Elektrokoagulation, Kryotherapie und Laserablation zu Verfügung. Nachteil dieser Methoden ist, dass eine pathohistologische Beurteilung der Dysplasie nicht möglich ist, da das Gewebe zerstört wird. Daher sollten diese Methoden nur nach einer genauen Diagnostik mittels vorhergegangener Knipsbiopsie erfolgen. (70)

Die Hysterektomie als Therapie einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie nimmt heute nur mehr einen geringen Stellenwert ein. Sie wird ausschließlich bei älteren Frauen, welche die Familienplanung bereits abgeschlossen haben, und bei zusätzlichem Vorliegen andere Pathologien des Uterus durchgeführt. (70)

Eine weitere Möglichkeit präkanzeröse Läsionen des Gebärmutterhalses zu therapieren ist der „see and treat“ Ansatz. Dabei wird nach auffälliger Zytologie und Kolposkopie ohne Biospie eine Konisation mittels Elektroschlinge durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass den betroffenen Frauen ein Untersuchungsschritt erspart wird, birgt jedoch die Gefahr von Übertherapien, da sich nicht alle auffälligen Zytologien als behandlungswürdige Läsionen herausstellen. Die Raten an Übertherapien (CIN I oder unauffällige Histologie) werden zwischen 21,8% und 4,5% angegeben, wobei die geringste Rate an Übertherapien

bei hochgradiger zytologischer Auffälligkeit (HSIL bzw. ab PAP IIID) und auffälliger Kolposkopie besteht. (72, 73)

Zusammenhang zwischen CIN-Therapie und erhöhtem Risiko für eine folgende Frühgeburt

Da die meisten CIN Diagnosen um das 30. Lebensjahr gestellt werden, zu einem Zeitpunkt an dem die meisten Frauen ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, besteht ein großes Interesse daran das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen im Zusammenhang mit Therapieoptionen für die zervikale intraepiteliale Neoplasie, zu untersuchen. Viele Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Exzisionsmethoden und dem Risiko für Frühgeburten. Die meisten der Studien beruhen jedoch auf recht kleinen Fallzahlen. Metaanalysen zeigen unterschiedliche Evidenz für das Risiko, die vor allem von der Wahl der geeigneten Vergleichsgruppe abhängt. (70, 71, 74–76) Um den Schaden, der durch Übertherapien entsteht zu quantifizieren, ist es notwendig das Risiko für Frauen mit behandelter CIN mit dem von Frauen mit unbehandelter CIN zu vergleichen. Solche Studien zeigten keine signifikanten Risikounterschiede zwischen Frauen mit behandelter und unbehandelter CIN (74–76). Es konnte jedoch ein erhöhtes Risiko für einen frühzeitigen Blasensprung und im Falle einer Behandlung während der Schwangerschaft, für eine Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche, festgestellt werden. (75)

Anhand dieser Studien ist anzunehmen, dass nicht die Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie, sondern die gemeinsamen Risikofaktoren für das Entstehen einer CIN sowie für eine Frühgeburt ausschlaggebend sind. Viele Faktoren erhöhen sowohl das Risiko für eine Frühgeburt als auch für eine CIN. Dazu zählen unter anderem Rauchen, niedriger sozioökonomischer Status und häufig wechselnde Sexualpartner. (75, 77) Wenn jedoch allein die gemeinsamen Risikofaktoren für die erhöhte Rate an Frühgeburten verantwortlich wären, müssten die verschiedenen Therapiemöglichkeiten ein gleich hohes Risiko zeigen. Dies ist jedoch nicht der Fall, da in den meisten Studien die Messerkonisation zu vermehrten Frühgeburten führen. Um bessere Aussagen dazu treffen zu können müssten weitere Studien, welche auf Therapiewahl und Grad der CIN genauer eingehen, durchgeführt werden.

Therapie invasiver Karzinome:

Die Therapie invasiver Zervixkarzinome richtet sich nach dem Tumorstadium. Die chirurgische Therapie kann dabei von Konisation und Trachelektomie (Entfernung von etwa 2/3 des Gebärmutterhalses unter Erhalt der Fertilität), bei lokalisiertem Stadium und bestehendem Kinderwunsch, bis zur radikalen Hysterektomie reichen. Zusätzlich können Chemotherapie, Bestrahlung oder eine kombinierte Radio-Chemotherapie zum Einsatz kommen. (78)

6.2.2 KONSEQUENZEN

Um die Zahl der Überdiagnosen und somit auch der Übertherapien zu vermindern, können folgende Maßnahmen getroffen werden:

organisiertes Screening:

Im Gegensatz zum opportunistischen Screening, werden bei einem Programm nur definierte Zielgruppen gescreent. Gerade beim Gebärmutterhalskrebsscreening führt ein opportunistisches Screening zu einer erhöhten Screeningaktivität bei jungen Frauen, welche auf Grund von Verhütung, Kinderwusch oder Schwangerschaft öfter GynäkologInnen aufsuchen als Frauen nach der Menopause. Bei jungen Frauen ist jedoch die Chance auf eine spontane Regression von Krebsvorstufen höher als bei älteren Frauen. Sie gehören damit nicht zur Hauptrisikogruppe für Gebärmutterhalskrebs, haben jedoch ein größeres Risiko für Überdiagnosen. Frauen, welche auf Grund von höherem Alter und niedrigerem sozioökonomischem Status ein erhöhtes Krebsrisiko tragen, nehmen an opportunistischem Screening weniger oft teil.

Screeningintervall:

Das Screeningintervall sollte ausreichend lang gewählt werden. In Österreich wird dabei in sehr kurzen Abständen von lediglich einem Jahr gescreent. Im internationalen Vergleich sind jedoch Screeningintervalle zwischen 3 und 5 Jahren üblich. Im finnischen Screeningprogramm ist nur alle 5 Jahre ein Pap-Abstrich empfohlen. Dennoch hat

Finnland im Vergleich zu Österreich eine nur halb so hohe Mortalität und eine deutlich geringere Inzidenz des Zervixkarzinoms. (48, 55)

Altersgruppe:

Das Zervixkarzinom braucht einige Jahre um sich aus Vorläuferläsionen (CINs) zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln. Dabei ist es gerade bei jungen Frauen möglich, dass diese Vorläuferläsionen spontan regredieren. Eine zu frühe Einladung zum Screening ist daher nicht zielführend. In Österreich werden dabei im internationalen Vergleich schon sehr junge Frauen gescreent. Die meisten Screeningprogramme starten erst mit 25 Jahren, in Finnland erst mit 30 Jahren. Landy *et al.* untersuchten Nutzen und Schaden, die durch ein Herabsetzen der Altersbegrenzung von 25 auf 20 Jahre in England entstehen würden. (79) Bei einem 3-jährlichen Screening von 100.000 Frauen würden durch den früheren Screeningstart 119.000 zusätzliche Pap-Abstriche durchgeführt werden, 20.000 davon würden ein auffälliges Ergebnis zeigen. Es müssten 8.000 zusätzliche Kolposkopien durchgeführt werden und etwa 3.000 Frauen mehr würden behandelt werden. Je nach Szenario könnten 3-9 Karzinome des Stadium IB+ verhindert werden. Das heißt, dass, um ein invasives Karzinom zu verhindern, zwischen 12.500 und 40.000 zusätzliche Screeningtests durchgeführt werden müssten und 300-900 Frauen eine CIN-Therapie erhalten würden, welche sonst nicht behandelt werden würden. (79) Sasieni *et al.* untersuchten Regression und Progression von CIN bei jungen Frauen und kamen zu dem Ergebnis, dass höchstens 1,5% der therapierten Frauen (persistierende CIN II und CIN III) zwischen 20 und 24 bis zum 25. Lebensjahr ein invasives Karzinom entwickeln würden, während sich etwa die Hälfte der CIN II und III spontan zurückbilden würden. (64)
Auch eine Altersbegrenzung nach oben ist sinnvoll. Die Leitlinien der ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) empfehlen ein Beenden des Screenings für Frauen über 65, wenn diese davor unauffällige Screeningergebnisse hatten. Als unauffällig gelten dabei Frauen, welche mindestens 3 aufeinanderfolgende negative Pap-Abstriche oder 2 aufeinanderfolgende negative HPV-Test-Ergebnisse hatten, welche nicht älter als 5 Jahre sind. Auch die USPTF und ACS (American Cancer Society) empfehlen unter diesen Voraussetzungen ein Beenden des Screenings. Grund dafür ist, dass bei einer Fortsetzung des Sreenings bis zum 90. Lebensjahr pro 1.000 gescreenter Frauen nur 0,5 Todesfälle durch Gebärmutterhalskrebs verhindert werden würden. Da Frauen über 65 eine kleinere

und schwerer erreichbare Transformationszone besitzen, ist eine persistierende HPV-Infektion in dieser Altersgruppe unwahrscheinlich. Für Frauen mit einer CIN II+ Diagnose, wird ein weiterführen des Screenings bis 20 Jahre nach der Diagnosestellung empfohlen.(80)

Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie:

Durch Therapieleitlinien wird zwar nicht die Zahl der Überdiagnosen beeinflusst, jedoch kann durch einen zurückhaltenden Umgang mit chirurgischen Eingriffen die Zahl der Übertherapien verringert werden. Mit dem Wissen über die Möglichkeit der spontanen Regression von zervikalen intraepithelialen Neoplasien, stellt sich die Frage, welche Läsionen sofort behandelt werden müssen und in welchen Fällen eine Beobachtungszeit möglich ist. Hier gilt es den Nutzen, eine mögliche spontane Regression, und das Risiko, eine Progression zu einem invasiven Karzinom, abzuwägen. Durch das erhöhte Risiko für eine Frühgeburt bei Behandlung der CIN während der Schwangerschaft, wird auch bei Vorliegen einer CIN III eine Behandlung erst ab 6 Wochen nach der Geburt empfohlen. (49, 75)

7 DARMKREBSSCREENING

7.1 ALLGEMEINES

Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen in Österreich. Laut Statistik Austria lag die Inzidenz im Jahr 2012 bei 28,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (36,9 / 100.000 für Männer und 21,9 / 100.000 für Frauen) und die Mortalität bei 11,3 pro 100.000 (15,0 / 100.000 für Männer und 8,6 / 100.000 für Frauen). Sowohl Inzidenz als auch Mortalität haben in den letzten Jahren abgenommen. (81)

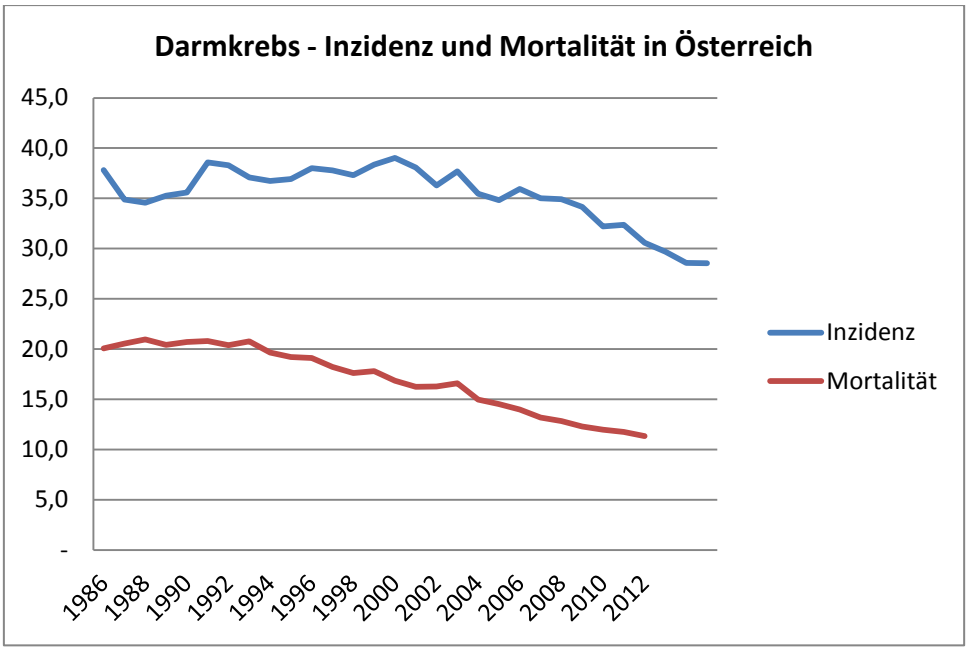


Abbildung 4: Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Österreich zwischen 1986 und 2012. Daten von Statistik Austria (81)

Ziel des Screenings auf Darmkrebs ist es, bereits Adenome und kleine Karzinome entfernen zu können. Etwa 90% der Karzinome entstehen auf Boden eines Adenoms (Adenom-Karzinom-Sequenz), sie werden deshalb als fakultative Präkanzerose bezeichnet. (82)

Zur Früherkennung von Darmkrebs werden einerseits ein Test auf okkultes Blut im Stuhl (Fecal Occult Blood Test = FOBT, meist Hämoccult), andererseits eine endoskopische Untersuchung des Darms, eine Koloskopie oder Sigmoidoskopie, durchgeführt.

Die Vorteile der Stuhluntersuchung auf Blut liegen in der einfachen Handhabung. Der Patient/die Patientin kann den Test selbst zu Hause durchführen und vom Hausarzt/-ärztin ablesen lassen. Der Test ist absolut schmerzfrei und hat keinerlei Nebenwirkungen, wodurch er von den meisten Menschen eher angenommen wird, als die endoskopische Untersuchung. In Österreich haben 61,1% der über 50-jährigen in den letzten 10 Jahren zumindest einmal einen FOBT durchgeführt. (83) Allerdings kann er nur Darmtumore entdecken, welche bluten und kann diese wiederum nicht von einer anderen Blutungsquelle unterscheiden. Die Sensitivität für den Hämoccult Test liegt ca. bei 50% bei nicht-rehydrierten Proben und zwischen 82 und 92% bei Rehydrierung, die Spezifität bei ca. 98%. Der PPV beträgt lediglich 5-10%, das heißt, dass in nur 5-10% der positiven Testergebnisse eine Darmkrebserkrankung vorliegt. Im Fall eines positiven Testes muss zur weiteren Abklärung eine Koloskopie durchgeführt werden. (84)(85)

Bei der Darmspiegelung wird zwischen Sigmoidoskopie, welche nur die distalen Anteile des Dickdarms, Rektum und Sigma, untersucht und der Koloskopie, welche den gesamten Dickdarm untersucht, unterschieden. Dabei können bereits kleine Läsionen und Adenome entdeckt werden und gleichzeitig entfernt werden. Die Untersuchung ist jedoch aufwändiger und hat im Gegensatz zum Hämoccult-Test auch Risiken. Gerade bei Personen mit Vorerkrankungen kann es zu Problemen kommen. Die vor der Untersuchung durchgeführte Darmentleerung kann zu Dehydration und Elektrolytentgleisungen führen. Während der Untersuchung können die zur Sedierung verwendeten Medikamente zu hämodynamischer Instabilität führen. Bei der Darmspiegelung selber kann es zu Blutungen und Darmperforationen kommen, welche chirurgische Interventionen notwendig machen können. Ein weiterer Nachteil der Darmspiegelung ist die mangelnde Compliance der Bevölkerung. Die Untersuchung schreckt viele Menschen ab, so dass in Österreich nur 35,7% der über 50-jährigen zumindest einmal daran teilnahmen. (83) Die Österreichische Krebshilfe und der Hauptverband der Sozialversicherungen wollen dem mit der Bewerbung der „sanften Koloskopie“, also einer Darmspiegelung unter Sedierung, entgegenwirken.

Empfehlungen:

Je nach Land und Organisation unterscheiden sich die Empfehlungen für das Screening (Tabelle 9):

Österreich:

In Österreich existiert kein organisiertes Screening-Programm zur Früherkennung von Darmkrebs. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung wird jedoch allen Männern und Frauen ab dem 50. Lebensjahr ein jährlicher Hämoccult-Test sowie alle 10 Jahre eine Koloskopie empfohlen. (6) Die Österreichische Krebshilfe empfiehlt den jährlichen Hämoccult –Test bereits ab dem 40. Lebensjahr und eine Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr alle 7-10 Jahre. (86)

USA:

Die U.S. Preventive Services Task Force empfiehlt Männern und Frauen zwischen 50 und 75 Jahren am Darmkrebsscreening teilzunehmen. Dabei wird eine jährliche Stuhluntersuchung auf okkultes Blut, sowie eine 10-jährliche Darmspiegelung empfohlen. Personen über 75 sollten nur in besonderen Fällen gescreent werden. Personen über 85 Jahren wird ausdrücklich vom Screening abgeraten. (87)

Kanada:

Die Canadian Task Force on Preventive Health Care gibt folgende Empfehlungen für Personen über 50 ohne spezielle Risikofaktoren ab: hohe Evidenz für ein ein- oder zweijährliches Screening mittels FOBT (Grad A), niedrige Evidenz für regelmäßige Sigmoidoskopie (Grad B). Für die Entscheidung ob eine Kombination aus FOBT und Sigmoidoskopie durchgeführt werden soll und ob eine Koloskopie sinnvoll ist, kann keine klare Empfehlung gegeben werden (Grad C)(88)

Großbritannien:

In Großbritannien wird vom National Health Service ein Screeningprogramm zur Früherkennung von Darmkrebs durchgeführt. Dabei erhält jede Person zwischen 60 und 74 Jahren alle zwei Jahre ein Test-Set um den Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Weiters gib es in England die Möglichkeit sich im Alter von 55 Jahren einer einmaligen

Koloskopie zu unterziehen. Diese Möglichkeit soll in den folgenden Jahren auf immer mehr geographische Regionen ausgeweitet werden.(89)

Finnland:

In Finnland werden seit 2004 alle zwei Jahre alle 60-69-jährigen zum Darmkrebsscreening mittels Test auf okkultes Blut im Stuhl eingeladen. (90)

Land/Organisation	Intervall		Alter	
	FOBT	Endoskopie		
Österreich	jährlich	7-10 Jahre	ab 40 bzw. 50	opportunistisches Screening
USPSTF[1] (USA)	jährlich	10 Jahre	50-75	
CTFPHC[2] (Kanada)	1-2 jährlich		ab 50	
NHS[3] (Großbrittanien)	2-jährlich	einmalig mit 55	60-74	Screeningprogramm
Finnland	2-jährlich		60-69	Screeningprogramm

Tabelle 9: Übersicht über verschiedene Darmkrebsscreeningmodelle in ausgewählten Ländern. 1 United States Preventive Services Task Force, 2 Canadian Task Force on Preventive Health Care, 3National Health Service

7.2 ÜBERDIAGNOSEN

Im Rahmen des Darmkrebsscreenings können Überdiagnosen in zweierlei Hinsicht auftreten. Zum einen als Überdiagnosen von Adenomen und Polypen, also Läsionen, welche als fakultative Präkanzerosen eingestuft werden. Zum anderen als Überdiagnosen von Kolonkarzinomen in verschiedenen Stadien.

Adenome:

„Kolorektale Adenome (inttraepitheliale Neoplasien) sind benigne Tumore des Drüsenepithels, die durch eine Dysplasie unterschiedlichen Grades gekennzeichnet sind. Sie sind fakultative Präkanzerosen und können in ein invasives Adenokarzinom übergehen (Adenom-Karzinom-Sequenz).“ (Böcker, Denk, 2008, S.759) (82)

Man nimmt an, dass über 95% der Karzinome aus Adenomen entstehen. Darum werden vor allem Adenome mit einer Größe von über 10 mm sofort entfernt. Es gibt jedoch keine großen Beobachtungsstudien, welche die Auswirkungen unbehandelter Adenome zeigen. In einer kleinen Beobachtungsstudie zeigte sich jedoch, dass bei 37% der Adenome über 10 mm innerhalb von 68 Monaten ein fortschreitendes Größenwachstum zu sehen war. Das Verhalten kleinerer Läsionen ist kaum untersucht. Eine Pilotstudie zeigte, dass viele eine Stagnation des Wachstumes oder sogar ein Regression aufwiesen. (91) .

Da Adenome recht häufig in der Bevölkerung auftreten, bergen sie ein hohes Risiko für Überdiagnosen. Eine an der Johns Hopkins Klinik durchgeführte Autopsie-Studie, welche zwischen 1985 und 2004 3558 Leichen untersuchte, stellte für Personen über 50 eine Adenom-Prävalenz von 10,68% für Männer und 10,18% für Frauen fest. (92) Eine weitere Autopsie-Studie aus Frankreich, welche zwischen 1987 und 1989 203 Verstorbene auf Adenome im Dickdarm untersuchte, stellte für Personen über 45 eine Prävalenz von 34,8% bei Männern und 25,6% bei Frauen fest. Die Prävalenz für Adenome, welche größer als 10mm waren, betrug 18,0% für Männer und 10,6% für Frauen. (93) Diese Zahlen stehen im Gegensatz zu den vergleichsweise niedrigen Prävalenzzahlen von kolorektalen Karzinomen. So lag 2013 die Prävalenz für Darmkrebs bei Personen über 50 bei 1,28% in Österreich. (81) Diese Zahlen sind zwar nur eingeschränkt miteinander

vergleichbar, aber selbst wenn die Prävalenz in den Jahren 1987-1989 doppelt so hoch gewesen wäre, besteht immer noch ein großer Unterschied.

Karzinome:

Auch unter den Kolonkarzinomen gibt es Tumore, die zu Lebzeiten keine Beschwerden bereiten. Es gibt Tumore, deren Wachstum nur sehr langsam fortschreitet, stagniert oder sich sogar zurückbildet. Andererseits gibt es auch Personen, die auf Grund ihres Alters und/oder ihrer Erkrankungen eine sehr kurze restliche Lebenserwartung haben.

Im Gegensatz zum Screening auf Prostatakrebs und Brustkrebs sind Überdiagnosen im Rahmen des Darmkrebsscreenings schwerer festzustellen. Da mit Hilfe des Screenings vor allem Krebsvorstufen in Form von Adenomen diagnostiziert und entfernt werden können, ist die Ermittlung des Inzidenzüberschusses in diesem Fall nicht aussagekräftig, da die Entfernung von Adenomen zu einer effektiven Verminderung der Inzidenz von Kolonkarzinomen führt. Trotzdem ist anzunehmen, dass ein Teil der diagnostizierten Kolonkarzinome überdiagnostiziert ist. Einen Hinweis darauf könnten Autopsie-Studien bergen.

Obwohl randomisierte kontrollierte Studien zur Evaluierung von Darmkrebs-Screeningprogrammen vorliegen, konnten kaum Publikationen zum Thema Überdiagnosen gefunden werden. Randomisierte kontrollierte Studien können zwar als Basis für Modellstudien herangezogen werden, jedoch ist keine direkte Ableitung auf Überdiagnosen möglich, wie beispielsweise beim Brustkrebsscreening.

Studie	TeilnehmerInnen		Alter	Methode	Intervall
	Screening	Kontrolle			
PLCO-Trial	77.445	77.455		Sigmoidoskopie	2x (3 od. 5J)
Nottingham	76.466	76.384	45-74	FOBT	2 J
Funen	30.966	30.967	45-75	FOBT	2 J
Göteborg	34.144	34.164	60-64	FOBT	2 J
Minnesota A	15.570	15.384	50-80	FOBT	1-2 J
Minnesota B	15.587	-			

Tabelle 10: Übersicht über die wichtigsten randomisiert kontrollierten Studien zu Darmkrebsscreening

Modellstudien:

Luo *et al.* publizierten 2012 eine Modellstudie über Darmkrebsscreening. Auf Basis der Daten der Minnesota Colon Cancer Control Study (MCCCS) entwickelten sie ein Computermodell, mit dem unter anderem die Wahrscheinlichkeit für Überdiagnosen im Rahmen eines Screenings mit FOBT, berechnet werden kann. Die Zahlen wurden für Frauen und Männer im Alter von 40, 50 oder 60 Jahren für ein Screeningintervall von 12, 18 oder 24 Monaten ermittelt. Für Frauen betrugen dabei die Überdiagnosen bei jährlichem Screening 7,12%, 7,21% und 7,83% der durch Screening entdeckten Kolonkarzinome. Bei Männern 6,97%, 7,41% und 8,78%. Ein längeres Screeningintervall verringerte die Anzahl der Überdiagnosen. Zu beachten ist jedoch, das sehr große 95%-Konfidenzintervall ([2,56%-20,49%] für Frauen und [1,92%-44,69%] für Männer). (94) In der Review von Carter *et al.* 2015 wird der Studie von Luo *et al.* außerdem ein hohes Bias-Risiko zugeschrieben. (9)

	Alter (Jahre)	Überdiagnosen
Frauen	40	7,12%
	50	7,21%
	60	7,83%
Männer	40	6,97%
	50	7,41%
	60	8,78%

Tabelle 11: Anteil der Überdiagnosen an den gestellten Darmkrebsdiagnosen bei jährlichem Screening mittels FOBT in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Luo *et al.* (94)

7.2.1 AUSWIRKUNGEN

Die Folgen von Überdiagnosen sind Übertherapien. Im Fall von entdeckten Adenomen führt dies zu einer Entfernung oder Biopsie der Läsion. Dieser Eingriff kann meist im

Rahmen der Koloskopie durchgeführt werden. Diese Polypektomie ist in der Regel schmerzlos und risikoarm. Dennoch kann es dabei zu Komplikationen kommen. In seltenen Fällen treten Blutungen auf oder es kann zu einer Perforation der Darmwand kommen, welche chirurgisch versorgt werden muss. Fyock *et al.* geben in ihrer Review Blutungsraten von 0,3-6% an, bei besonders großen Polypen konnten sogar in 24% Blutungen beobachtet werden. Perforationen treten in etwa einer pro 1000-2000 durchgeführten Koloskopien auf, sind jedoch in 5% tödlich. Fyock *et al.* beschreiben auch das Auftreten eines Post-Polypectomy-Syndromes, welches Leukozytose, Fieber und Bauchschmerz ohne Anzeichen von freier Luft im Abdomen aufweist. Die Therapie erfolgt konservativ mittels Antibiotikagabe, Flüssigkeitssubstitution und Darmruhigstellung. (95) Auch der Cochrane Review von Hewitson *et al.* fasst die Komplikationen aus den vier untersuchten RCTs zusammen. Dabei kam es bei etwa einer von 1.400 Koloskopien zu einer Darmperforation. (84)

Im Fall von Darmkrebs gibt es folgende Therapieoptionen:

- **Operation**: in offenem oder laparoskopischem Verfahren wird eine vollständige Entfernung des Tumors angestrebt. Bei Vorhandensein werden Lebermetastasen reseziert und bei begründetem Verdacht auf Metastasierung die lateralen Lymphknoten entlang der A. iliaca interna entfernt. Eine Stomaanlage kann vorübergehend aber auch endgültig notwendig werden. (96)
- **Chemotherapie**: eine adjuvante Chemotherapie ist ab Tumorstadium II möglich, ab Stadium III empfohlen. In Stadium II und III kann auch eine neoadjuvante Chemotherapie angewandt werden. (96)
- **Bestrahlung**: die Strahlentherapie wird meist in Form einer kombinierten Chemostrahlentherapie bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms eingesetzt. (96)

7.2.2 KONSEQUENZEN

Auch hier sollte als Konsequenz eine ausreichende Aufklärung der PatientInnen erfolgen, sodass eine informierte Entscheidung möglich ist. Im Gegensatz zum Screening auf Prostatakrebs und Brustkrebs, welches einen geringen Benefit aber einen vergleichsweise

hohen Anteil an Überdiagnosen birgt, führt das Darmkrebsscreening zu einer deutlichen Verminderung der Mortalität. Überdiagnosen werden als gering angenommen, jedoch besteht hier noch weitere Untersuchungsbedarf, da nur sehr wenige Studien dazu vorliegen.

Überdiagnosen lassen sich nicht verhindern. Daher ist es wichtig, die Vor- und Nachteile einer Screeninguntersuchung gut abzuwägen. Dazu gehört zunächst eine klare Risikogruppe zu definieren, welche an der Teilnahme am Screening profitiert. Darmkrebs ist, sofern keine genetische Disposition vorliegt, eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters, daher macht es wenig Sinn Personen unter 50 Jahren zu screenen, da diese keinen Vorteil daraus ziehen. Um Überdiagnosen zu vermeiden, muss jedoch vor allem auch eine obere Altersgrenze beachtet werden. Darmkrebs entwickelt sich in der Regel langsam, so dauert es vermutlich etwa 10 Jahre bis aus einem Adenom ein Karzinom entstanden ist. Adenome, welche also im hohen Alter diagnostiziert werden, sind in den meisten Fällen überdiagnostiziert, da die betroffene Person wahrscheinlich bereits vor der Entstehung eines Karzinoms an anderen Ursachen verstorben ist. Aus diesem Grund empfiehlt die U.S. Preventive Services Task Force Personen über 75 Jahre nur mehr in bestimmten Fällen zu screenen und rät Personen über 85 vom Screening ab. (87)

Zurzeit werden für Frauen und Männer die gleichen Empfehlungen zur Teilnahme am Darmkrebsscreening gegeben. Verschiedene Studien zeigen jedoch, dass Frauen meist später an Darmkrebs erkranken als Männer. Diese erreichen meist erst 4-8 Jahre später das gleiche Risiko wie Männer. (83, 97) Daher stellt sich die Frage, ob man die Screeningempfehlungen an das Geschlecht anpassen und Frauen erst 5 Jahre später zum Screening einladen sollte.

Neben der Zielgruppe ist es auch wichtig ein Screeningintervall und die Screeningmethode zu definieren. Je kürzer das Screeningintervall, desto mehr Diagnosen, also auch Überdiagnosen können gestellt werden. Allerdings ist auch hier ein Abwägen von Vor- und Nachteilen notwendig. So überwiegen bei zu knappen Screeningintervallen die Risiken der Untersuchung den Überlebensvorteil. Auch der Anteil der Überdiagnosen steigt, da Tumore, welche sich von selber zurückbilden können, diagnostiziert und behandelt werden würden.

Abschließend ist zu sagen, dass die durch das Darmkrebsscreening gestellten Überdiagnosen vor allem Adenome und Polypen betreffen. Diese Läsionen können durch eine Polypektomie meist ohne Komplikationen entfernt werden. Dem gegenüber steht eine deutliche Reduktion der Mortalität, die durch randomisierte kontrollierte Studien zwischen 13 und 33% angegeben wird. (84) Das heißt, dass von 1000 Personen die über einen Zeitraum von 10 Jahren, alle 2 Jahre einen FOBT durchführen, nur 6 statt 7 Personen an Darmkrebs versterben. (98) Die Datenlage zu Überdiagnosen, vor allem von Kolonkarzinomen ist jedoch dünn, sodass weitere Studien in diesem Bereich notwendig wären um genauere Aussagen treffen zu können und eine gute Aufklärung von PatientInnen und ÄrztInnen zu ermöglichen.

8 WISSENSSTAND VON MEDIZINSTUDENTINNEN ZUM THEMA ÜBERDIAGNOSEN

8.1 EINLEITUNG

Wie im vorherigen Teil meiner Diplomarbeit dargestellt, lassen sich Überdiagnosen nicht verhindern. Daher ist es umso wichtiger, PatientInnen über dieses Problem aufzuklären, und ihnen somit eine informierte Entscheidung zu ermöglichen. Dafür ist es jedoch notwendig, dass auch der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin richtig informiert ist um in der Lage zu sein, seine/ihre PatientInnen richtig zu beraten. Einige Studien haben bereits gezeigt, dass keine ausreichende Aufklärung von PatientInnen durchgeführt wird und ÄrztInnen die Vorteile von Screeninguntersuchungen meist überschätzen und kaum über das Risiko von Überdiagnosen Bescheid wissen. Die meisten PatientInnen wünschen sich jedoch Information über mögliche Nebenwirkungen (inklusive Übertherapien), und machen ihre Entscheidung, am Screening teilzunehmen, auch davon abhängig. (99, 100)

Eine amerikanische Studie untersuchte den Wissensstand von MedizinstudentInnen zum Thema Prostatakarzinomscreening mit dem Ergebnis, dass die meisten Studierenden die Vorteile des Screenings überschätzen. (101)

In meiner Arbeit untersuchte ich den Wissensstand von MedizinstudentInnen der Medizinischen Universität Graz zu Screeningmaßnahmen und Überdiagnosen. Allgemeines Wissen über Screening, aus epidemiologischer Sicht, wird an der Medizinischen Universität vor allem im Modul „Gesundheit und Gesellschaft“ vermittelt. Diese Lehrveranstaltung ist im 3. Studienjahr vorgesehen, kann jedoch bis Ende des 5. Studienjahres absolviert werden. Statistikkenntnisse werden vor allem im Modul „Visualisierung und Information“ vermittelt, ebenfalls eine Lehrveranstaltung des 3. Studienjahres.

8.2 METHODEN

Die Umfrage erfolgte mittels Online-Fragebogen über das System EvaSys der Organisationseinheit für Studium und Lehre der Medizinischen Universität Graz. Der Fragebogen wurde an alle Studierenden des Diplomstudiums Humanmedizin (Studienkennzahl O 202) ausgesandt. Zuvor wurde ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt. Die Studierenden erhielten den Link zur Umfrage sowie einen persönlichen TAN an ihre Studierendenemailadresse um ein mehrfaches Teilnehmen zu verhindern. Es folgten zwei Erinnerungsmails um die Rücklaufquote zu erhöhen. Die Ergebnisse wurden anonymisiert dargestellt.

Der Fragebogen:

Ziel des Fragebogens war es die folgende Fragestellungen zu erörtern. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang nachzulesen.

Wissen Studierende der Humanmedizin was Screening bedeutet und wie sie den Nutzen und Schaden von Screeninguntersuchungen bewerten können?

Um zu überprüfen ob Studierende den Unterschied zwischen diagnostischen Untersuchungen und Screeninguntersuchungen kennen, mussten sie in einer Multiple Choice Frage mit vier Antwortmöglichkeiten die zwei Screeningsituationen erkennen.
Um zu ermitteln ob Studierende den Nutzen von Screeninguntersuchungen anhand von Studienergebnissen beurteilen können war ebenfalls eine Multiple Choice Frage zu beantworten. Diese Frage war stark an die Studie von Wegwarth *et al.* (99) angelehnt und fragt ab welche Studienergebnisse beweisen würden, dass Screening Leben rettet. Die Studierenden konnten mehrere Antwortmöglichkeiten auswählen. Doch nur eine Antwort, nämlich ein Verringerung der Mortalität in der gescreenten Gruppe, war richtig. Die anderen Antwortmöglichkeiten stellten eine verbesserte 5-Jahresüberlebensrate, mehr diagnostizierte Tumore und in einem früheren Stadium diagnostizierte Tumore in der gescreenten Gruppe dar.

Ebenfalls in Anlehnung an den Fragebogen von Wegwarth *et al.* wurden den Studierenden zwei Screeningtests präsentiert, zu denen unterschiedliche Informationen gegeben wurden. Screeningtest A bewirkte eine Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate von 68 auf 99% in der gescreenten Gruppe, während für Screeningtest B eine Reduktion der Mortalität von 2,0 auf 1,6 pro 1000 Personen angegeben wurde. Die Studierenden sollten beantworten ob diese zwei Tests Leben retten würden, wie hoch sie gegebenenfalls die Mortalitätsreduktion einschätzen würden, ob sie die beiden Tests ihren PatientInnen empfehlen würden und welchen sie vorziehen würden.

Während eine Mortalitätsreduktion in der gescreenten Gruppe beweist, dass das Screening Leben rettet, ist dies für eine erhöhte 5-Jahresüberlebensrate sowie einer erhöhten Rate an in einem frühen Erkrankungsstadium entdeckter Tumore nicht der Fall, da dies allein durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes verursacht werden kann, wie schon in Kapitel 2 beschrieben. (3)

Wissen Studierende, dass Screening auch Schaden verursacht und welche Beispiele fallen ihnen dazu ein? Werden auch Überdiagnosen genannt?

Um den Wissenstand von Studierenden zu möglichem Schaden von Screeninguntersuchungen zu ermitteln wurde eine offene Frage nach möglichen Risiken und Nebenwirkungen gestellt. Hierbei interessierte mich besonders, wie viele Studierende den Begriff Überdiagnosen bzw. eine Umschreibung desselbigen spontan nennen würden. Um eine Verfälschung des Ergebnisses durch Beeinflussung von folgenden spezielleren Fragen zu Überdiagnosen zu verhindern, wurden die Studierenden erst nach der Angabe, die Frage vollständig beantwortet zu haben und keine weiteren Änderungen daran vorzunehmen, zum nächsten Teil des Fragebogens weitergeleitet.

Wissen Studierende was Überdiagnosen sind?

Dazu mussten Studierende aus vier Beispielen, welche eine Überdiagnose, eine Fehldiagnose, eine Nebendiagnose und ein falsch positives Untersuchungsergebnis darstellten, den Fall der Überdiagnose erkennen. Es konnte nur eine Antwortmöglichkeit ausgewählt werden.

Können Studierende möglichen Nutzen und Schaden von Brustkrebs- und Prostatakrebsscreening richtig einschätzen?

Zu Brustkrebsscreening und Prostatakrebsscreening wurden die fünf gleichen Fragen gestellt.

1) Anzahl der Personen einer bestimmten Altersgruppe, die über einen bestimmten Zeitraum am Screening teilnehmen müssen, um einen Todesfall zu verhindern. (Number Needed to Screen)
2) Anzahl der Überdiagnosen in Prozent der gesamten durch Screening gestellten Diagnosen.
3) Anzahl der Überdiagnosen pro 1.000 über einen bestimmten Zeitraum gescreenter Personen.
4) Anzahl der Überdiagnosen pro durch das Screening gerettetem Leben.
5) Abschließend wurde gefragt ob der/die StudentIn das Screening empfehlen würde.

Für die statistische Auswertung wurden außerdem Alter, Geschlecht und Studienfortschritt der Studierenden ermittelt.

8.3 ERGEBNISSE

Von 2.495 Studierenden haben 555 an der Befragung teilgenommen. Das ist eine Rücklaufquote von 22,24%. Davon haben 482 Studierende die offene Frage nach Risiken und Nebenwirkungen von Screeninguntersuchungen vollständig beantwortet und wurden zum zweiten Teil des Fragebogens zugelassen.

	n	%
Gesamt	555	100
Geschlecht		
männlich	248	44,7
weiblich	304	54,8
Alter		
<20	48	8,6
20-25	314	56,6
26-30	159	28,6
>30	29	5,2
keine Angaben	5	0,9
Studienfortschritt		
1. Studienjahr	90	16,2
2. Studienjahr	94	16,9
3. Studienjahr	82	14,8
4. Studienjahr	79	14,2
5. Studienjahr	86	15,5
6. Studienjahr	85	15,3
keine Angabe	39	7,0
absolvierte Module		
M15 „Gesundheit und Gesellschaft“	307	55,3
M14 „Wissensgewinnung, Information und Visualisierung“	290	52,3
M20„Weibliche Lebensphasen“	217	39,1
M28 „Metabolismus und Elimination“	154	27,7

Tabelle 12: Eigenschaften der FragebogenteilnehmerInnen

Wissen Studierende was Screening bedeutet und wie sie Nutzen und Schaden von Screeninguntersuchungen bewerten können?

1. **Screeninguntersuchungen richtig erkennen:**

Der Fragebogen beginnt mit einigen allgemeinen Fragen zu Screening. Zunächst sollten die Studierenden Screeninguntersuchungen von diagnostischen Untersuchungen unterscheiden können. Dies gelang 62,9% der Studierenden. Die richtigen Antworten nahmen mit steigendem Studienfortschritt zu. So konnten nur 18,9% der Studierenden im ersten Studienjahr die Frage richtig beantworten, im Gegensatz zu 89,4% der Studierenden im 6. Studienjahr (p< 0,001). Die einzelnen Antwortmöglichkeiten konnten 72,4% (Antwortmöglichkeit 1), 78,9% (Antwortmöglichkeit 2), 85,8% (Antwortmöglichkeit 3) und 77,8% (Antwortmöglichkeit 4) richtig beantworten (Abbildung 5).

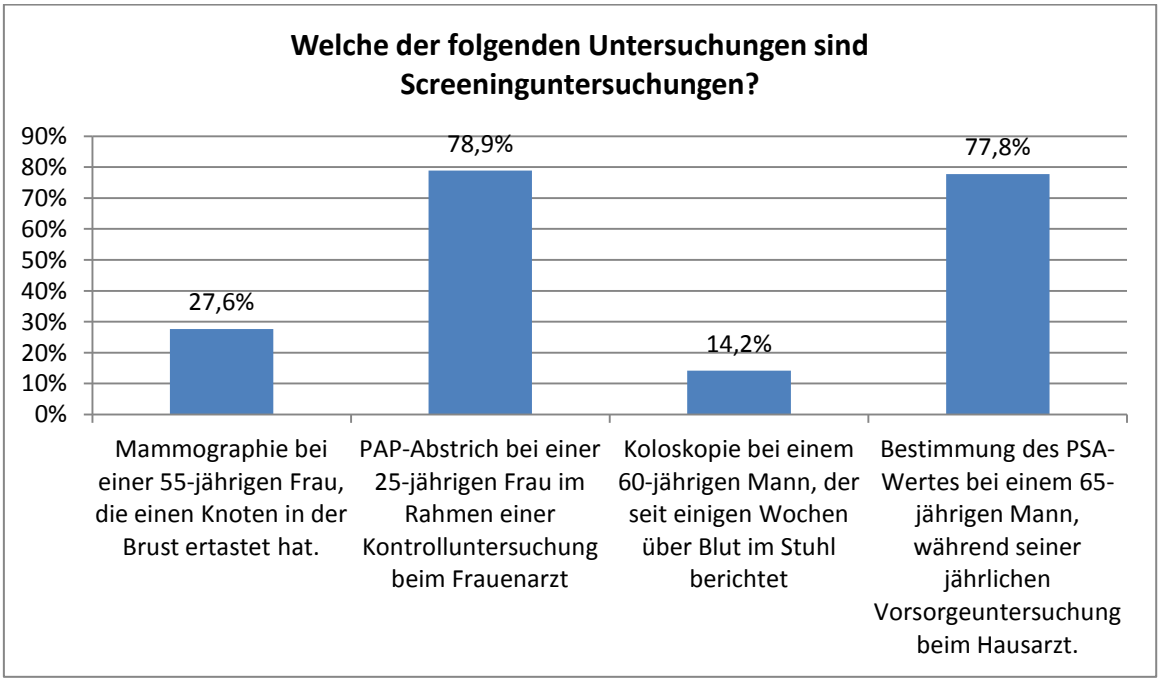


Abbildung 5: Erkennen von Screeninguntersuchungen. n=555

2. Statistiken bewerten:

Um zu ermitteln ob MedizinstudentInnen darüber Bescheid wissen, welche Informationen ihnen die Wirksamkeit einer Screeninguntersuchung beweisen, wurden ihnen Fragen in Anlehnung an eine Studie von Wegwarth *et al.* (99) gestellt.

Nur 5,8% der Studierenden erkannten eine Verringerung der krankheitsspezifischen Mortalität als einzige richtige Antwort auf die Frage, welche Studienergebnisse zu Screeninguntersuchungen beweisen würden, dass diese Leben retten. Die meisten Studierenden (80,0%) gaben an, dass mehr in einem früheren Stadium diagnostizierte Krebserkrankungen, ein Beweis für die Wirksamkeit von Screening seien. 53,5% gaben eine geringere Mortalität als richtig an (jedoch nur 5,8% als alleinige richtige Antwort), 51,4% glaubten, dass eine höhere 5-Jahresüberlebensrate beweise, dass Screening Leben rettet. Und 24,0% nahmen an, dass mehr entdeckte Tumore in der gescreenten Gruppe ein Beweis für die Wirksamkeit seien. (Abbildung 6)

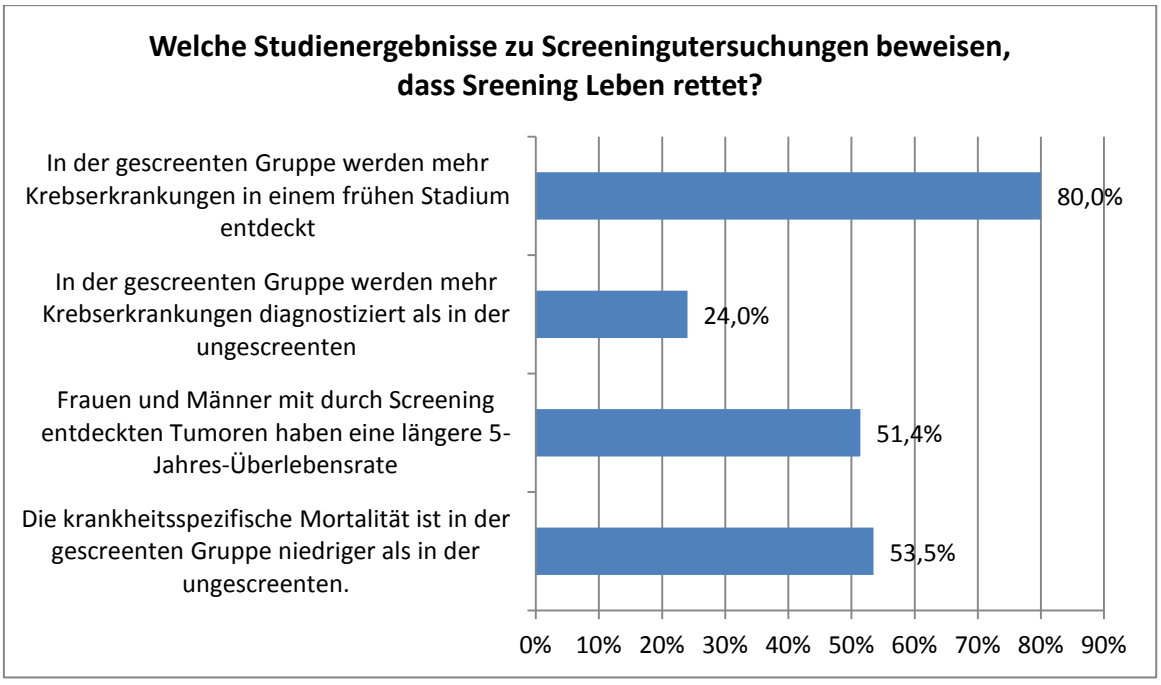


Abbildung 6: Antworten der Frage welche Studienergebnisse zu Screeninguntersuchungen beweisen, dass Screening Leben rettet. Multipe Choice Frage, n=555

Im Vergleich zu der Umfrage von Wegwarth *et al.* (99) nahmen Grazer MedizinstudentInnen weniger oft an, dass eine erhöhte 5-Jahresüberlebensrate ein

Beweis für die Wirksamkeit von Screening sei (51,4% vs. 88%). Allerdings erkannten auch weniger StudentInnen, dass eine geringere Mortalität als Beweis dafür gilt, dass Screening Leben rettet (53,5% vs. 81%).

Diese Annahmen spiegelten sich auch bei der Bewertung zweier hypothetischer Screeningtests wider. Die meisten Studierenden schätzten Screeningtest A, für den sie die Information einer erhöhten 5-Jahresüberlabensrate hatten, besser ein als Test B, zu dem die Information einer verringerten Mortalität angegeben war. 83,2% gaben an, dass der Test A Leben retten würde im Gegensatz zu 64,1% welche dies für Test B angaben. 89,7% der Studierenden würden Screeningtest A empfehlen, nur 52,4% Test B. Im direkten Vergleich tendieren 80,4% zu Test A. (Tabelle 13)

Screeningtest	A	B
Glaubst du, dass dieser Screeningtest Leben rettet?		
ja	83,2%	64,1%
nein	9,5%	24,5%
weiß nicht	6,2%	10,6%
Würdest du diese Screeninguntersuchung empfehlen?		
ja	89,7%	52,4%
nein	3,1%	26,5%
weiß nicht	6,3%	19,8%
Wie hoch schätzt du den Einfluss dieser Untersuchung auf die Sterblichkeitsrate?		
hoch	39,6%	9,2%
mittel	41,3%	35,5%
niedrig	8,8%	45,5%
kein Einfluss	8,3%	8,1%
Welchen Screeningtest würdest du eher empfehlen?		
	80,4%	18,4%

Tabelle 13: Bewertung zweier hypothetischer Screeningtests, zu denen unterschiedliche Informationen vorliegen. Test A: Die 5-Jahres-Überlebensrate steigt durch den Test von 68% auf 99%, Test B: Die krankheitsspezifische Mortalität sinkt durch den Screeningtest von 2,0 auf 1,8 pro 1000. n=555

Einen Teil dieser Fragen kann man mit der Studie von Wegwarth *et al.* (99) direkt vergleichen. So gaben vergleichbar viele StudentInnen wie AllgemeinmedizinerInnen an, dass Screeningtest A bzw. B Leben rette (83 und 82% bzw. 64 und 60%). Abbildung 7

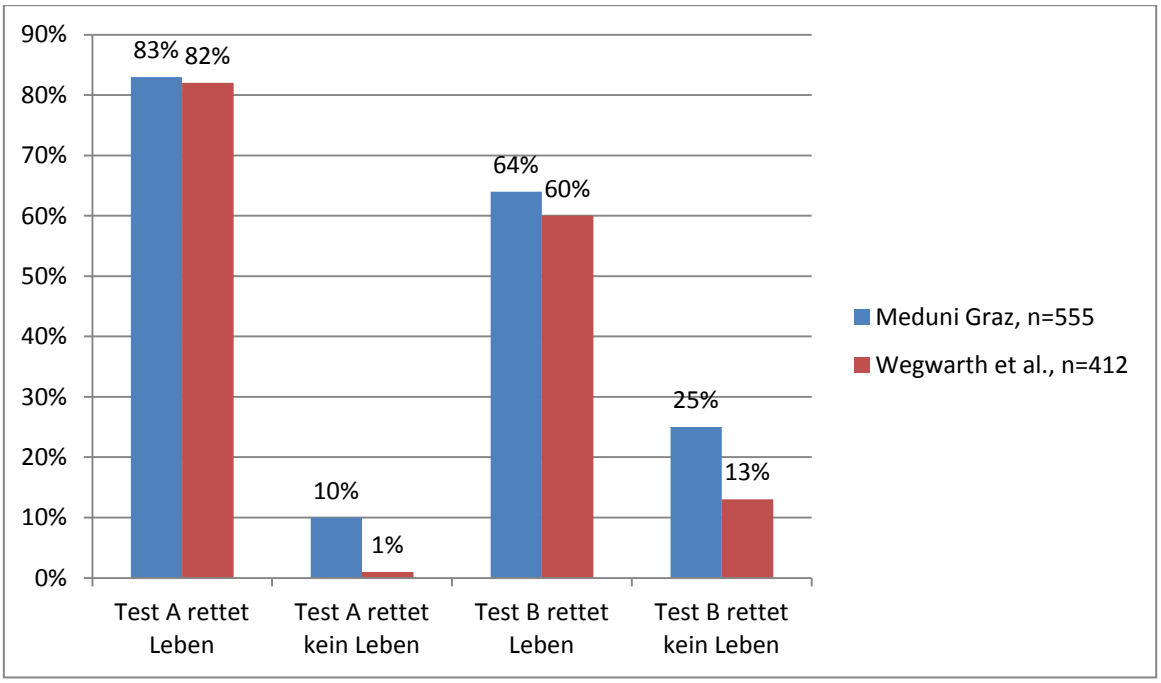


Abbildung 7: Vergleich der Antworten zwischen der Studie von Wegwarth *et al.* und den TeilnehmerInnen der Medizinischen Universität Graz

Werden Überdiagnosen als mögliches Risiko von Screeninguntersuchungen genannt und welche anderen Risiken fallen MedizinstudentInnen zu Screening ein?

Spontane Nennung von Überdiagnosen als Risiko einer Screeninguntersuchung:

Nur 6,3% (n=35) der Studierenden nannten auf die Frage nach Risiko und Nebenwirkungen von Screeninguntersuchungen den Begriff „Überdiagnose“ oder eine adäquate Umschreibung (z.B.: „ Es werden Tumore entdeckt, die zu Lebzeiten des Patienten nicht symptomatisch geworden wären.“). Am häufigsten wurde die Strahlenbelastung im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung genannt. Dieses Risiko gaben 45,9% der Studierenden an. Weitere häufige Angaben waren falsch positive (27,9%) und falsch negative Resultate (7,4%) sowie das Risiko einer Darmperforation im Rahmen der Vorsorgekoloskopie (20,5%). Einige StudentInnen nannten zwar den Begriff

„Überdiagnose“, beschrieben ihn jedoch als falsch positive Ergebnisse. Auch „Übertherapie“ wurde genannt, jedoch meist im Zusammenhang mit falsch positiven Untersuchungsergebnissen. (Abbildung 8)

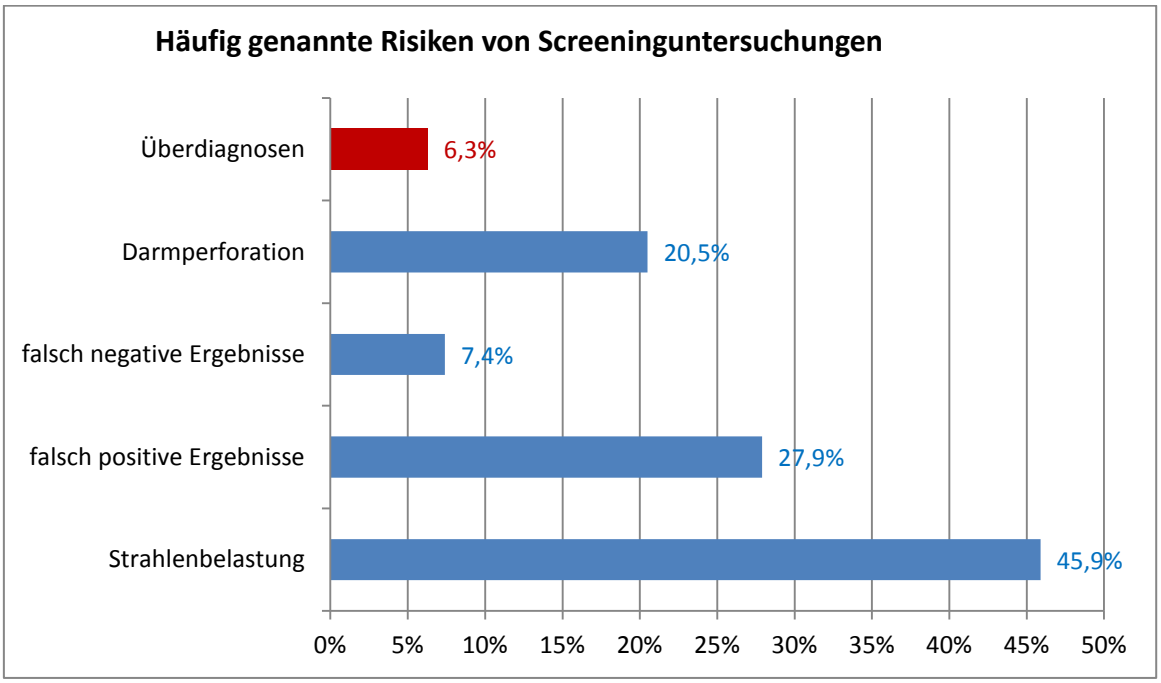


Abbildung 8: Häufig genannte Risiken von Screeninguntersuchungen. Offene Frage, n=555

Von den 6,3% der Studierenden, die Überdiagnosen genannt haben, haben 88,6% das Modul 15 „Gesundheit und Gesellschaft“ bereits absolviert, im Gegensatz zu 53,1% der Studierenden, welche Überdiagnosen nicht als Risiko nannten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zwischen männlichen und weiblichen Studierenden besteht kein signifikanter Unterschied.

Wissen Studierende was Überdiagnosen sind?

57,4% der Studierenden, die auf diese Frage antworteten, konnten eine Überdiagnose aus mehreren Single Choice Antworten richtig erkennen. Der Anteil der richtigen Antworten stieg mit dem Studienfortschritt (50% im 1. Jahr, 64,9% im 6. Jahr), der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz (Fisher-Exakt-Test $p=0,488$). 31,7% der Studierenden verwechselten in der Fragestellung eine Fehldiagnose mit einer Überdiagnose. Die

meisten Studierenden konnten Nebendiagnosen und falsch positive Ergebnisse von Überdiagnosen unterscheiden. (Abbildung 9)

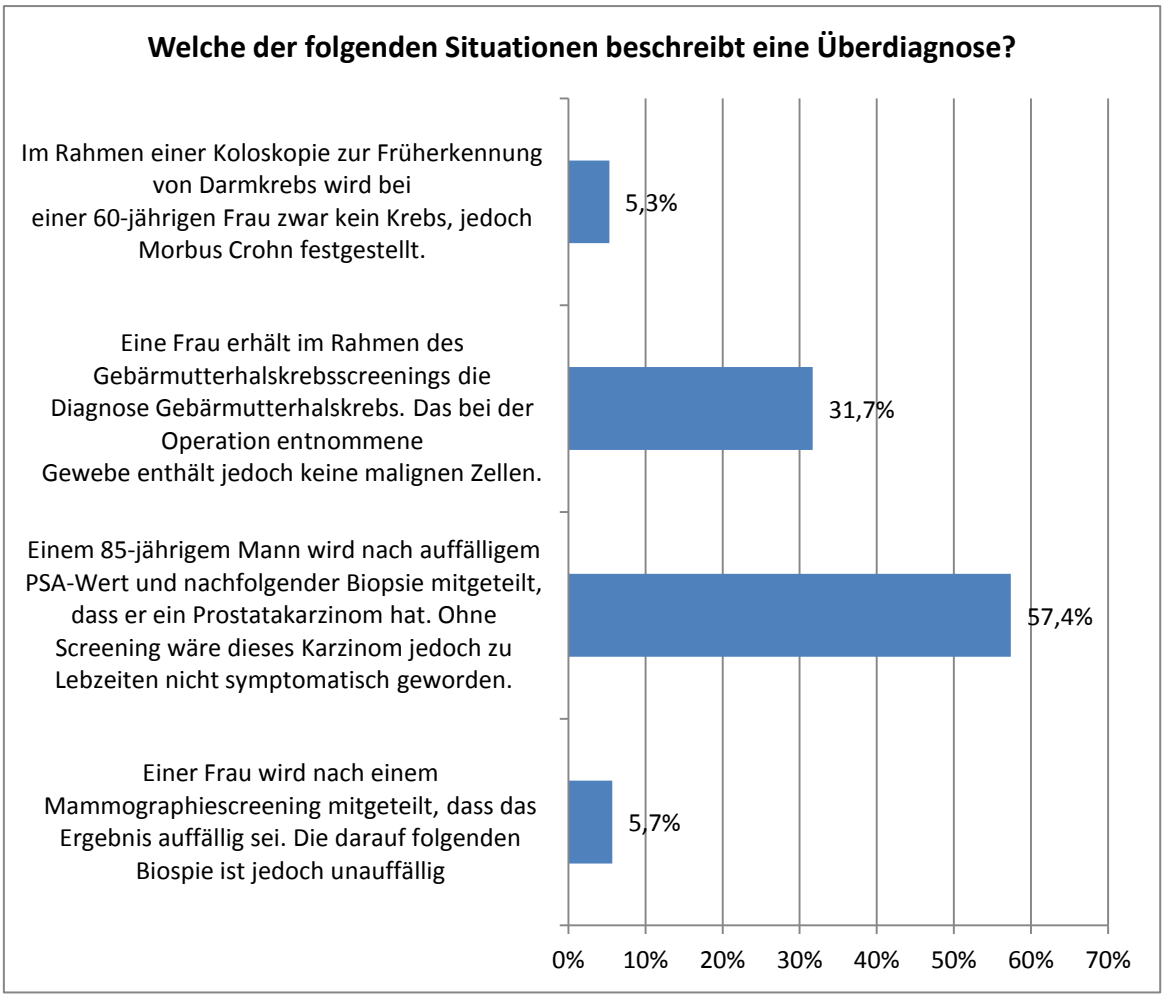


Abbildung 9: Richtiges Erkennen einer Überdiagnose. Single Choice, n=482

Können Studierende möglichen Nutzen und Schaden von Brustkrebs- und Prostatakrebsscreening richtig einschätzen?

Brustkrebsscreening:

Spezifische Fragen zum Brustkrebsscreening mittels Mammographie wurden gestellt um Einschätzungen über Nutzen (in Form von geretteten Leben) sowie Risiko (in Form von Überdiagnosen) zu erfragen.

Die Frage nach der Anzahl der 50-69-jährigen Frauen welche über einen Zeitraum von 10 Jahren alle 2 Jahre zum Brustkrebsscreening gehen müssen um bestenfalls einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern, konnten 51,7% der Studierenden richtig beantworten. (20) 35,9% schätzten diese Number Needed to Screen niedriger ein, 9,3% höher. (Abbildung 10)

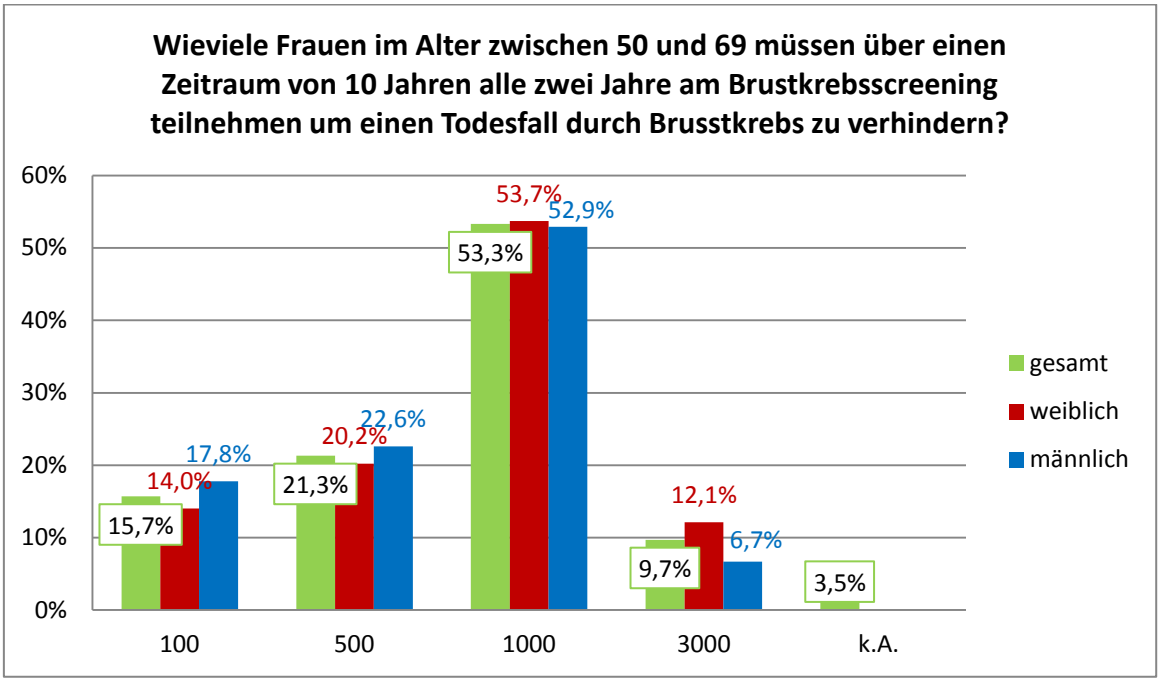


Abbildung 10: Anzahl der Frauen zwischen 50 und 69, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren alle zwei Jahre zum Brustkrebsscreening gehen müssen, um einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern (=number needed to screen). n=482

Die Häufigkeit von Überdiagnosen wurde als Prozentzahl der gestellten Diagnosen, als Zahl pro 1.000 Frauen, die am Screening teilnehmen, und als Zahl pro durch das Screening gerettetem Leben abgefragt.

Der Großteil der Studierenden (88,2%) schätzten den Anteil der Überdiagnosen an durch Screening gestellten Brustkrebsdiagnosen zwischen 0 und 30% ein, wobei der Bereich 11-20% mit 34,9% die meisten Nennungen bekam. Fast ein Drittel der Studierenden unterschätzten die Häufigkeit von Überdiagnosen deutlich und gaben an, dass diese im Bereich bis 10% lägen. Aussagekräftige Studien geben Häufigkeiten zwischen 22 und 33% an. (14, 18, 19) (Abbildung 11)

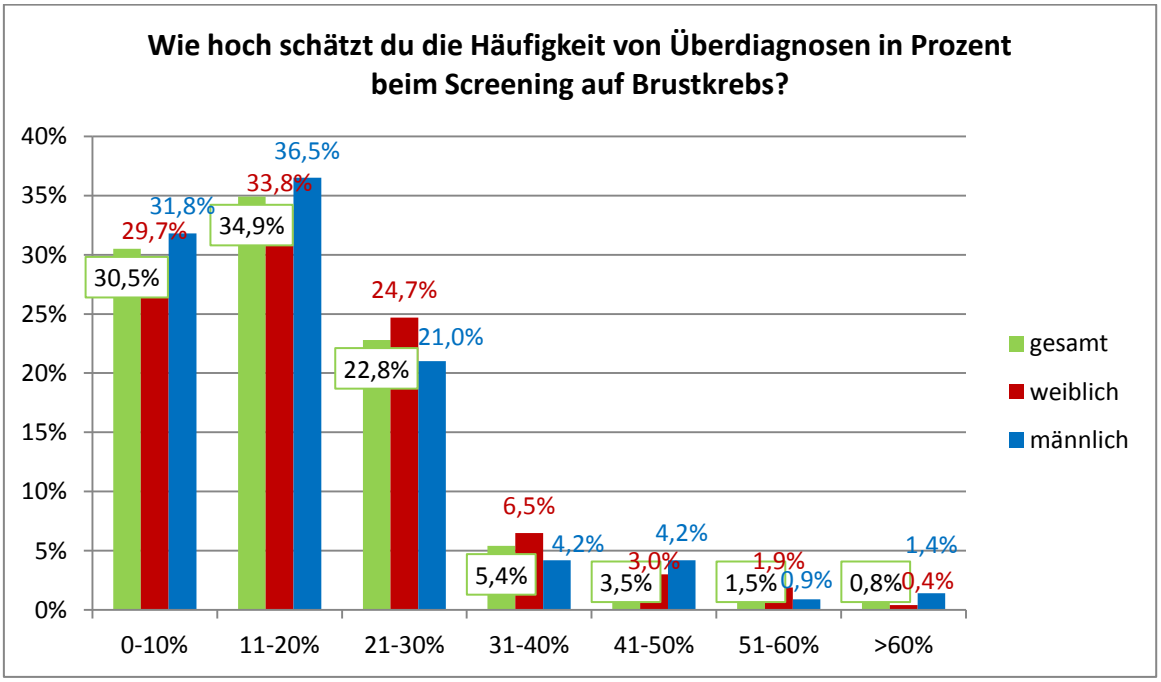


Abbildung 11: Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent der durch das Screening gestellten Brustkrebsdiagnosen. n=477

Etwa 1 bis 10 pro 1.000 Frauen, welche an der Brustkrebsvorsorge teilnehmen werden überdiagnostiziert. (20) Die Frage danach beantworteten somit 78,4% der Studierenden richtig. Die meisten Studierenden (50,2%) schätzen die Zahl der Überdiagnosen auf 10 pro 1.000 Frauen, welche über 10 Jahre alle zwei Jahre am Brustkrebsscreening teilnehmen. (Abbildung 12)

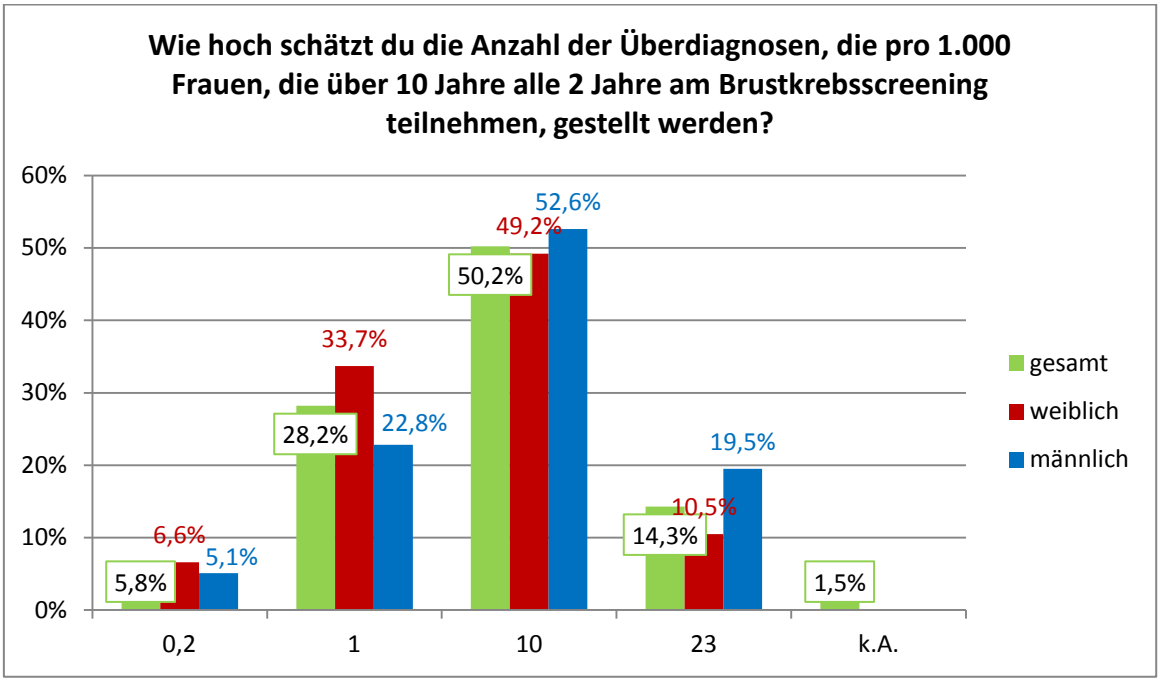


Abbildung 12: Anzahl der Überdiagnosen pro 1000 Frauen, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren alle zwei Jahre am Brustkrebsscreening teilnehmen. n=482

Um Nutzen und Schaden des Brustkrebsscreenigns direkt gegenüber zu stellen wurden die Studierenden nach der Zahl der Überdiagnosen pro durch das Screening gerettetem Leben gefragt. Am häufigsten wurde die Zahl 10 geschätzt (36,5%), 28,2% gaben 0,2 Überdiagnosen pro gerettetem Leben an und 21,6% eine Überdiagnose. 2,5% der Studierenden gaben an, dass das Screening auf Brustkrebs kein Leben rette. (Abbildung 13) Die Angaben in der Literatur liegen dabei zwischen 1 und 10 Überdiagnosen (20).

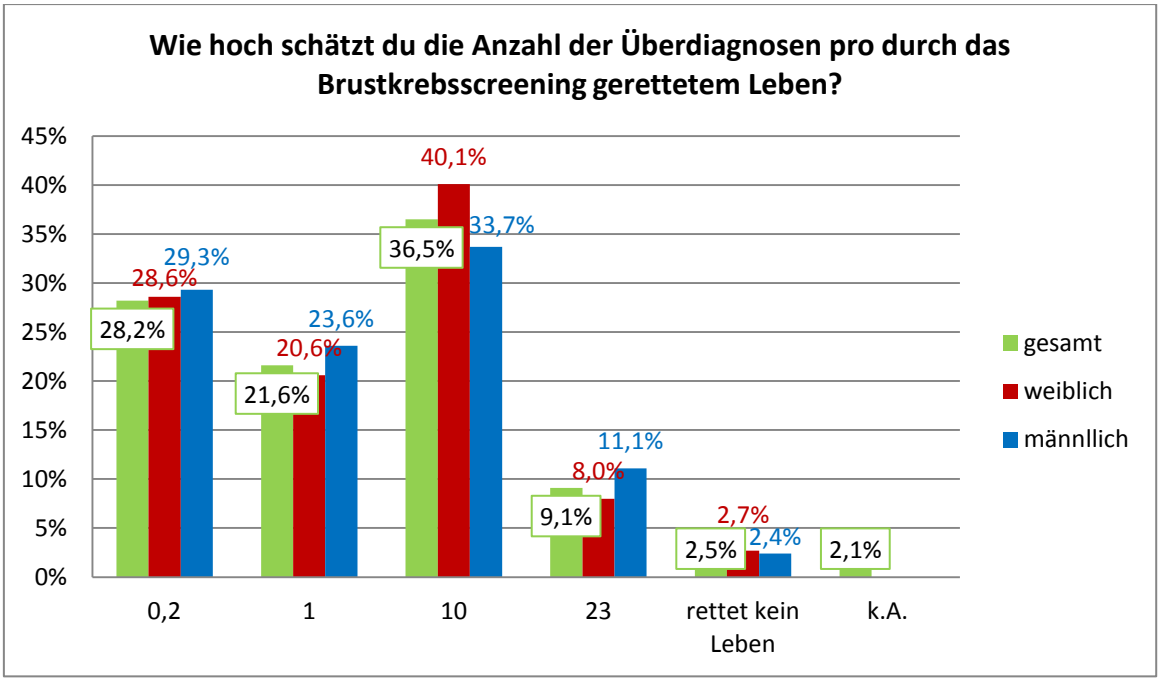


Abbildung 13: Anzahl der Überdiagnosen pro durch das Brustkrebsscreening gerettetem Leben. n=482

Die meisten Studierenden würden einer 60-jährigen Frau ohne spezifische Risikoanamnese die Teilnahme am Brustkrebsscreening empfehlen. 52,3% beantworteten diese Frage mit „ja“, 34,4% mit „eher schon“ nur 1,7% würden die Teilnahme am Screening nicht empfehlen. (Abbildung 14) Dabei zeigen sich je nach Antwort Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Studierenden. Mehr Studentinnen als Studenten beantworteten die Frage mit „ja“ (p=0,018). Wenn die Antworten „ja“ und „eher schon“ zusammengenommen werden, verschwindet der signifikante Unterschied jedoch (p=0,125).

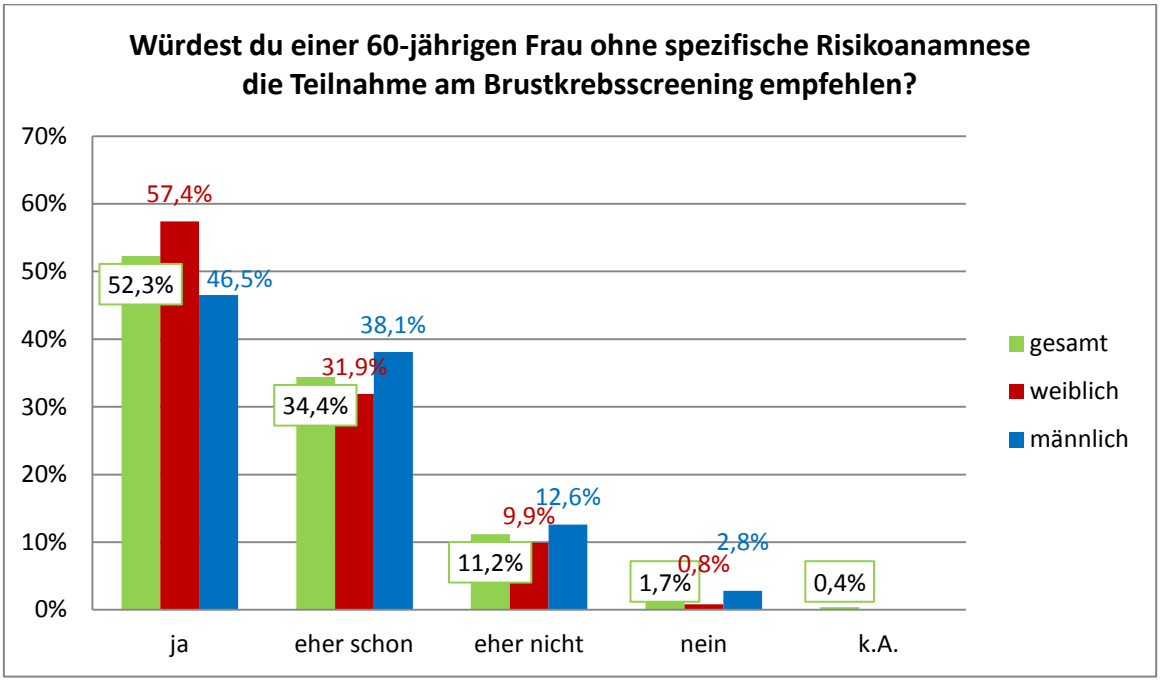


Abbildung 14: Empfehlung für oder gegen die Teilnahme einer 60-jährigen Frau ohne Risikoanamnese am Brustkrebsscreening. n=482

3. Prostatakrebsscreening

Auch zum Prostatakrebsscreening wurden Fragen zu Nutzen und Risiken gestellt.

Die Number needed to screen gaben 39,9% der Studierenden mit 1.400 an. Fast die Hälfte der Studierenden (48,8%) unterschätzte die Zahl der zu untersuchenden Männer um einen Todesfall durch Prostatakrebs zu verhindern und nahm eine NNS von 150 oder 600 an. (Abbildung 15) Der Nutzen des Proststkrebsscreenings mittels PSA-Test ist umstritten. Die optimistischsten Zahlen kommen aus der ERSPC und gehen von einer Number Needed to Screen von 1410 aus. (102)

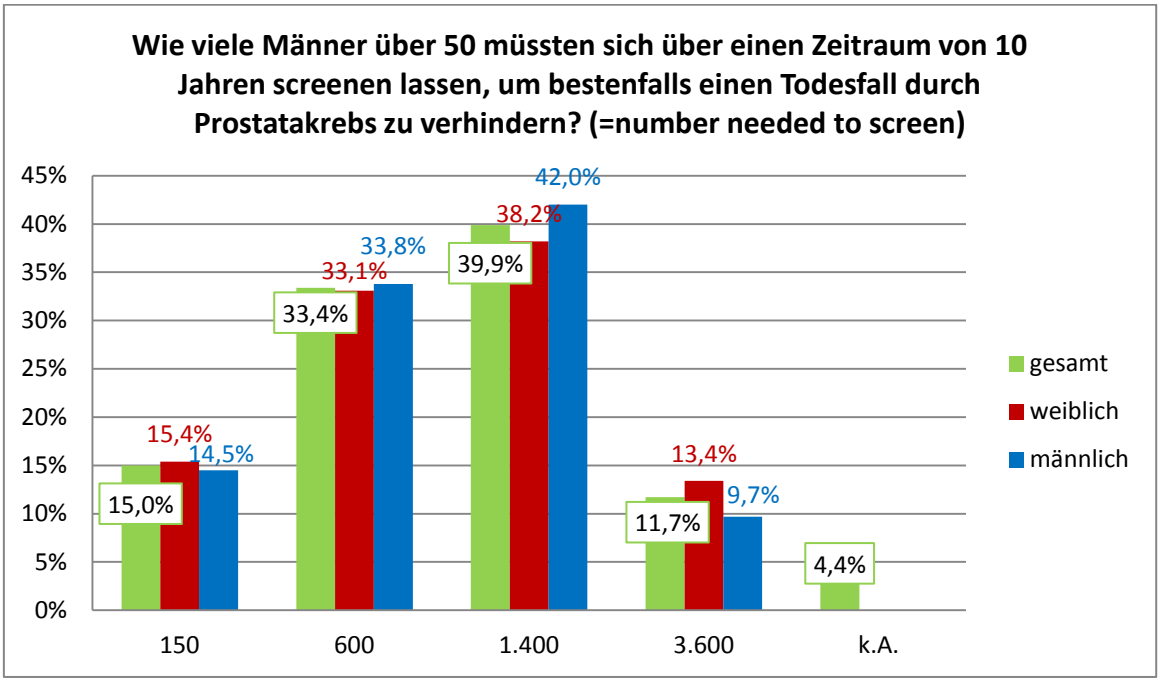


Abbildung 15: Anzahl der Männer über 50, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren am Prostatakrebsscreening teilnehmen müssen, um einen Todesfall zu verhindern (=number needed to screen). n=482

Die Häufigkeit von Überdiagnosen wurde nach dem gleichen Muster wie beim Brustkrebsscreening abgefragt. In Prozent der durch Screening gestellten Diagnosen wurde der Bereich zwischen 11 und 20% mit 28,1% am häufigsten genannt. Mit 21,0% und 15,7% folgen die Bereiche 21-30% und 0-10%. (Abbildung 16)

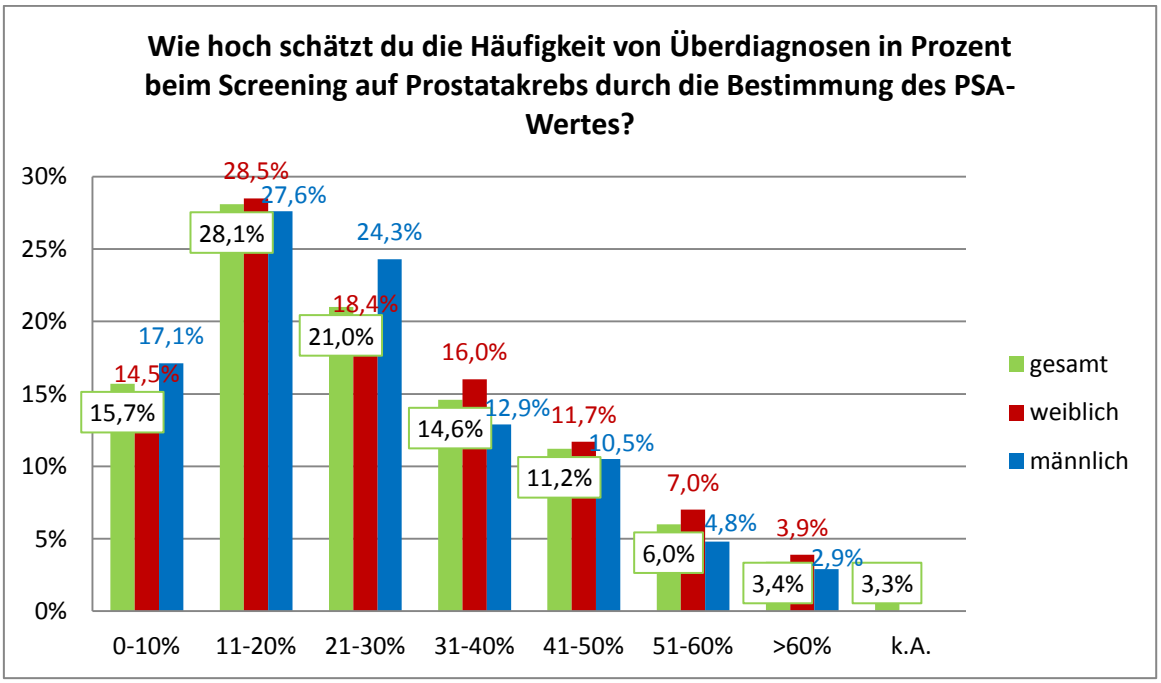


Abbildung 16: Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent der durch das Prostatakrebsscreening gestellten Diagnosen. n=482

Auch bei den Angaben in Form von Anzahl der Überdiagnosen pro 1.000 gescreenter Männer, unterschätzten die meisten Studierenden die Häufigkeit von Überdiagnosen. 38,1% der Studierenden gaben 21 Überdiagnosen, 34,9% 5 Überdiagnosen pro 1000 Männer an. Nur 18,1% gaben 49 Überdiagnosen pro 1.000 Männer an. (Abbildung 17)

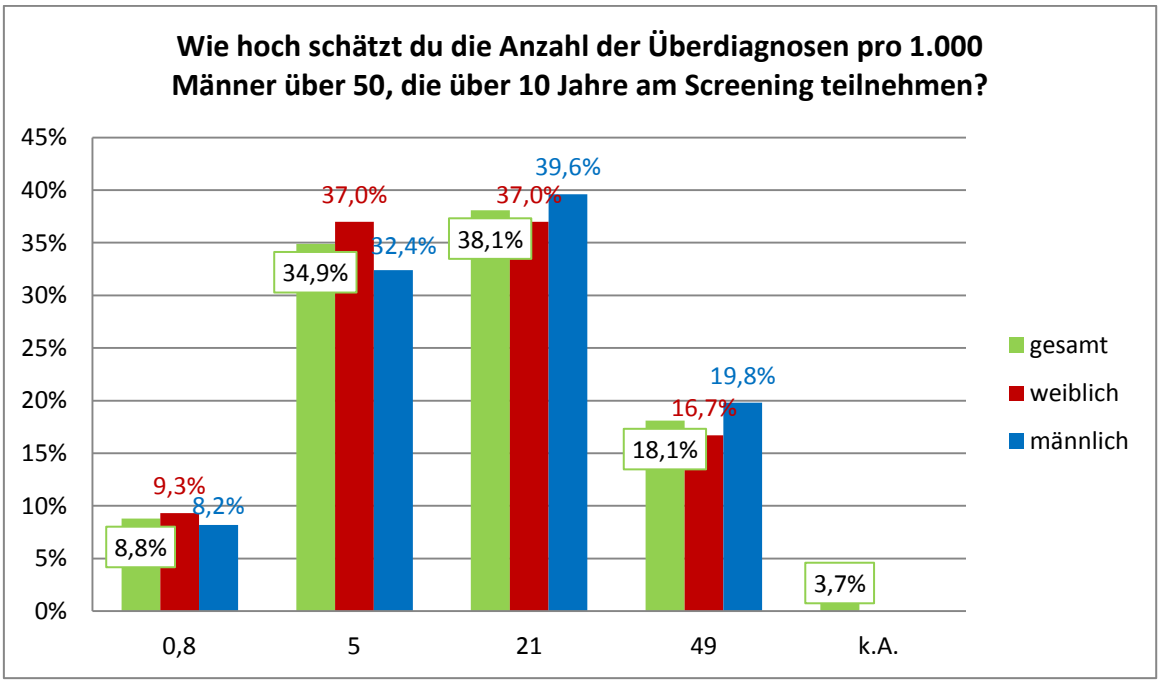


Abbildung 17: Anzahl der Überdiagnosen pro 1000 Männer über 50, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren am Prostatakrebsscreening teilnehmen. n=482

Um Nutzen und Risiko des PSA-Testes direkt gegenüber zu stellen wurden die Studierenden nach der Häufigkeit der gestellten Überdiagnosen pro durch das Prostatakrebsscreening gerettetem Leben gefragt. 35,9% gaben an, dass lediglich 5 Überdiagnosen auf ein durch das Screening gerettetes Leben kommen würden. Nur 2,8% gaben an, dass das Prostatakrebsscreening kein Leben rette, wovon nach aktueller Studienlage auszugehen ist. (Abbildung 18)

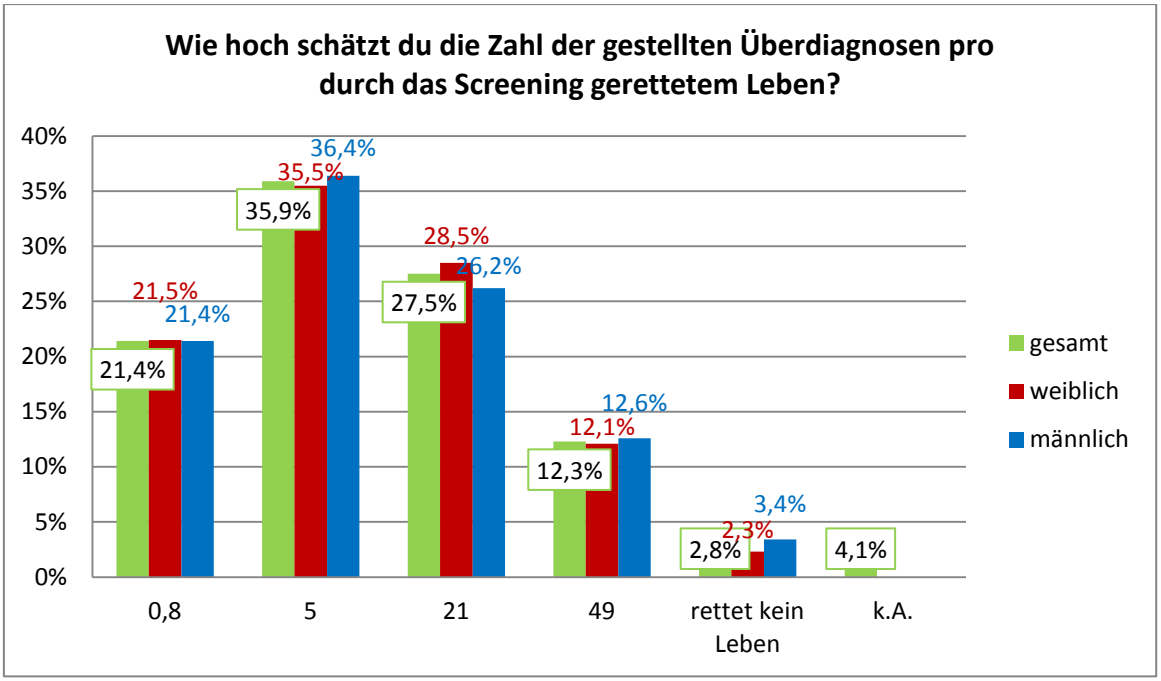


Abbildung 18: Zahl der gestellten Überdiagnosen pro durch das Prostatakrebsscreening gerettetem Leben. n=482

78,5% der Studierenden würden einem 60-jährigen Mann ohne Risikofaktoren die Teilnahme am Screening auf Prostatakrebs zumindest eher empfehlen. 41,8% der Studierenden sprechen sich klar dafür aus. Ähnlich wie bei der gleichen Frage zum Brustkrebsscreening, sprechen sich Studentinnen deutlicher für eine Screeningempfehlung aus, als ihre männlichen Kommilitonen (45,4% vs. 37,4%). Wenn man die Antwortmöglichkeiten „ja“ und „eher schon“ jedoch zusammenfasst, verschwindet dieser statistische Unterschied. (Abbildung 19)

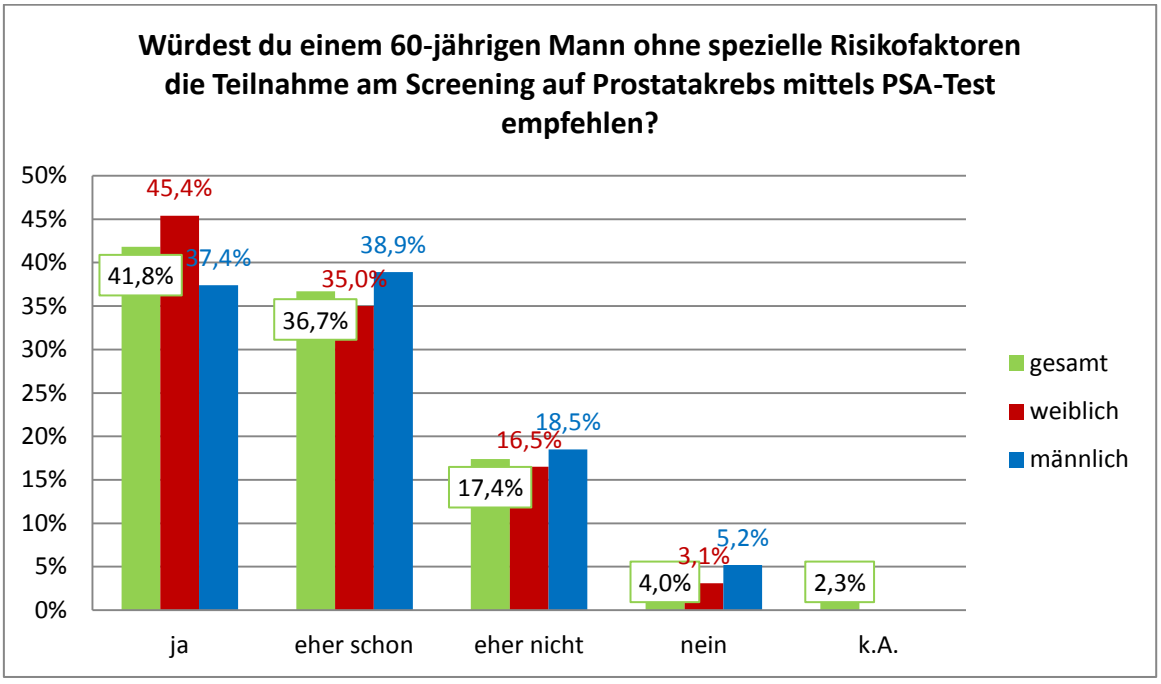


Abbildung 19: Empfehlung für oder gegen die Teilnahme am Prostatakrebsscreening für einen 60-jährigen Mann ohne spezifische Risikofaktoren. n=482

8.4 DISKUSSION

Überdiagnosen sind ein Beispiel dafür, dass Screeninguntersuchungen nicht nur Nutzen, sondern auch Schaden bereiten können. Da die TeilnehmerInnen an Screeninguntersuchung gesunde Personen sind, muss mit diesem Thema besonders sensibel umgegangen werden.

Überdiagnosen stellen ein reales Problem von Vorsorgeuntersuchungen dar. Je nach Screeningtest ist das Risiko für eine gestellte Überdiagnose, sowie die daraus resultierenden Folgen in Form von Überbehandlungen und deren Nebenwirkungen, unterschiedlich hoch. Auch für die einzelnen Untersuchungen ist es schwierig einheitliche Zahlen und ausreichende Studien zu finden. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich wären dringend notwendig, sind jedoch schwierig durchzuführen und bergen ein hohes Risiko für Fehler.

Meine Befragung von MedizinstudentInnen zeigt, dass diese Screeningstatistiken oft nicht richtig beurteilen können. So werden zum Beispiel eine erhöhte 5-Jahresüberlebensrate oder ein höherer Anteil an in einem frühen Stadium diagnostizierter Tumore als ausreichender Beweis für die Wirksamkeit von Screening gesehen. Zu ähnliche Ergebnisse kamen auch Wegwarth et al (99) sowie Marcella *et al.* (101) in ihren Umfragen.

Mit 6,3% denken nur sehr wenige MedizinstudentInnen der Medizinischen Universität Graz an Überdiagnosen, wenn sie nach Risiken und unerwünschten Wirkungen von Screeninguntersuchungen gefragt werden. Der Großteil dieser Studierenden haben bereits das Modul 15 „Gesundheit und Gesellschaft“ absolviert, welches unter anderem das Thema Screening aus epidemiologischer Sicht behandelt und auch auf Überdiagnosen eingehen sollte. Dennoch konnten nur 10,1% der Studierenden, die dieses Modul bereits absolviert haben, Überdiagnosen als Risiko von Sccreeninguntersuchungen nennen. Dennoch konnten die meisten Studierenden das Beispiel einer Überdiagnose aus mehreren vorgeschlagenen Situationen erkennen.

Zu Risiko und Nutzen vom Brustkrebsscreening waren die meisten Studierenden ausreichend informiert. So konnte die Number Needed to Screen von etwa der Hälfte richtig angegeben werden. Die Rate der Überdiagnosen wurde zwar in Prozentangaben

eher unterschätzt, jedoch in absoluten Zahlen von über der Hälfte richtig beantwortet. In Bezug auf das Prostatakarzinomscreening überschätzten die meisten Studierenden den Nutzen des PSA-Tests. So wurde die Number Needed to Screen von etwa der Hälfte der Studierenden unterschätzt. Auch die Anzahl der Überdiagnosen wurde von den meisten Studierenden zu niedrig angegeben. Obwohl für den Nutzen keine Evidenz vorliegt, zugleich aber ein hohes Risiko für Überdiagnosen bekannt ist, würden die meisten Studierenden ihren Patienten die Teilnahme am Prostatakrebsscreening empfehlen. Interessant ist auch, dass ein leichter Unterschied in den Antworten von Frauen und Männern zu finden war. Sowohl für das Screening auf Prostatakrebs als auch Brustkrebs geben mehr Frauen als Männer eine klare Empfehlung für das Screening ab, während mehr Männer etwas unsicherer mit „eher ja“ antworten.

Für ÄrztInnen und MedizinstudentInnen ist das Thema „Überdiagnosen“ schwer zu akzeptieren. Es ist schwer zu akzeptieren, dass eine richtig gestellte Krebsdiagnose eventuell keinen Einfluss auf die Gesundheit der/des Patientin/en haben könnte und ohne Behandlung nicht symptomatisch oder gar tödlich werden würde. Es ist schwer zu akzeptieren, dass immer mehr und immer genauere Untersuchungen nicht nur Vorteile für den/die Patienten/in bedeuten, sondern diesem/r auch schaden können.

Als Konsequenz muss daher eine bessere Aufklärung über Nutzen und Schaden von Screeninguntersuchungen stattfinden. Diese sollte im Rahmen des Studiums bei den Studierenden beginnen, aber auch bereits praktizierende Ärzte und Ärztinnen in Form von Fortbildungen erreichen. Denn nur aufgeklärte Ärzte und Ärztinnen können schließlich auch ihre Patienten und Patientinnen ausreichend über Pro und Contra der einzelnen Untersuchungen informieren. Ziel von Screeningprogrammen sollte nicht nur eine möglichst hohe Teilnahmezahl, sondern eine gute Aufklärung sein. Die Entscheidung über die Teilnahme muss jede Person selbst treffen, dies ist jedoch nur nach ausreichender Information über Vor- und Nachteile in verständlicher Form (absolute Risiko- und Nutzenangaben) möglich.

Mögliche Schwächen der Studie sind zum einen durch die freiwillige Teilnahme ein Selektions-Bias zugunsten besonders motivierter Studierender, die eventuell auch besser über Screening informiert sind, zum anderen ist es durch die Form der Online-Umfrage

möglich, die einzelnen Fragen vor der Beantwortung im Internet zu recherchieren. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da die Umfrage anonym und ohne Bewertung durchgeführt wurde.

Wegwarth *et al.* haben bereits den Wissensstand von AllgemeinmedizinerInnen zu Screeningstatistiken ermittelt. Es wurde jedoch noch keine Umfrage zu diesem Thema und im Speziellen zu dem Risiko der Überdiagnosen, an Studierenden durchgeführt. Mit einer Fallzahl von 555 bzw. 482 beantworteten Fragebögen ist diese Studie auch statistisch durchaus aussagekräftig. Interessant wäre es die gleiche Umfrage auch an anderen Universitäten durchzuführen, um zu sehen, ob Studierende dort besser Bescheid wissen. Auch eine Umfrage unter AllgemeinmedizinerInnen in Österreich zu diesem Thema wäre interessant.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2010; 102(9):605–13.

2. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. J. Clin. Oncol. 2005; 23(2):293–300.

3. Raffle A, Muir Gray, John A. Screening: Durchführung und Nutzen von Vorsorgeuntersuchungen. 1. Aufl. Bern: Huber; 2009. (Gesundheitswissenschaften: Methoden).

4. Wilson, J. M. G, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. (Public Health Papers No. 34).

5. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? JAMA 2000; 283(22):2975–8.

6. Die Vorsorgeuntersuchung auf einen Blick [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL: https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/Die_Vorsorgeuntersuchung_LN.html.

7. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. BMJ 2009; 339:b2587.

8. Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. Nature 2004; 427(6977):787.

9. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. BMJ (Clinical Research Ed.) 2015; 350:g7773.

10. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. The Lancet Oncology 2007; 8(12):1129–38.

11. Gelder R de, Heijnsdijk, Eveline A M, van Ravesteyn, Nicolien T, Fracheboud J, Draisma G, de Koning, Harry J. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. Epidemiologic Reviews 2011; 33(1):111–21.

12. 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.

13. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. BMJ 2006; 332(7543):689–92.

14. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer: 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. BMJ (Clinical Research Ed.) 2006; 332(7543):727.

15. Statistik Austria. Brust [cited 2016 Jul 13]. Available from: URL: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html.

16. Wiener Gebietskrankenkasse. früh erkennen: Österreichisches Brustkrebs-Früherkennungsprogramm; 2013. Available from: URL: frueh-erkennen.at.

17. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ 2011; 183(17):1991–2001.

18. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 6:CD001877.

19. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014; 348:g366.

20. Medizinische Universität Graz, EBM Review Center. Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung: Recherche und Aufbereitung von Kennzahlen für eine informierte Entscheidung [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL: http://www.frueh-erkennen.at/Fachinformationen.html.

21. Hersch J, Jansen J, Barratt A, Irwig L, Houssami N, Howard K et al. Women's views on overdiagnosis in breast cancer screening: a qualitative study. BMJ (Clinical Research Ed.) 2013; 346:f158.

22. Waller J, Douglas E, Whitaker KL, Wardle J. Women's responses to information about overdiagnosis in the UK breast cancer screening programme: a qualitative study. BMJ Open 2013; 3(4).

23. Wegwarth O, Gigerenzer G. Less is more: Overdiagnosis and overtreatment: evaluation of what physicians tell their patients about screening harms. JAMA Internal Medicine 2013; 173(22):2086–7.

24. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. Ann. Intern. Med. 2012; 156(5):340–9.

25. Gummersbach E, Piccoliori G, Zerbe CO, Altiner A, Othman C, Rose C et al. Are women getting relevant information about mammography screening for an informed consent: a critical appraisal of information brochures used for screening invitation in Germany, Italy, Spain and France. European Journal of Public Health 2010; 20(4):409–14.

26. Das Österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm: Die Mammographie kann Leben retten.; 2014 [cited 2016 May 5]. Available from: URL: http://www.frueh-erkennen.at/infomaterial/.

27. Koordinierungsstelle des Österreichschen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms. Brustkrebs früh erkennen. Was Sie darüber wissen sollten.: Eine Iformationsbroschüre für Frauen, die mehr über das österreichische Programm zur Früherkennung von Brustkrebs wissen wollen. Wien: Koordinierungsstelle des Österreichschen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms; 2014 [cited 2016 May 5]. Available from: URL: http://www.frueh-erkennen.at/infomaterial/.

28. Statistik Austria. Prostata [cited 2016 Jul 13]. Available from: URL: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html.

29. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of Internal Medicine 2012; 157(2):120–34.

30. American Cancer Society. American Cancer Society recommendations for prostate cancer early detection; 2014 [cited 2015 Jan 6]. Available from: URL: http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/moreinformation/prostatecancerearlydetection/prostate-cancer-early-detection-acs-recommendations.

31. Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne 2014; 186(16):1225–34.

32. Österreichische Krebshilfe. PSA-Test im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung [cited 2016 Jul 9]. Available from: URL: https://www.krebshilfe-wien.at/fileadmin/user_upload/pdf/PSA_Test.pdf.

33. uro.at - Krebsvorsorge beim Mann [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL: http://www.uro.at/patienten-informationen/patienten-ratgeber/50-krebsvorsorge-beim-mann.html.

34. Walter Klein MedData. bvU - Berufsverband der Österreichischen Urologen [cited 2016 Jul 10]. Available from: URL: http://www.urologisch.at/.

35. Etzioni R. Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. CancerSpectrum Knowledge Environment 2002; 94(13):981–90.

36. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela, Teuvo L J, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N. Engl. J. Med. 2012; 366(11):981–90.

37. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. The New England Journal of Medicine 2009; 360(13):1310–9.

38. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ (Clinical Research Ed.) 2010; 341:c4543.

39. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. European Urology 2004; 46(6):717-23; discussion 724.

40. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. The Prostate 2004; 59(3):311–8.

41. Dubben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms: Schaden belegt, Nutzen nicht belegbar. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2014; 57(3):318–26.

42. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 1:CD004720.

43. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen, I. W., Damhuis, R. A. M., Schroder FH et al. Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2003; 95(12):868–78.

44. Heijnsdijk, E A M, der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, de Koning, H J. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. British Journal of Cancer 2009; 101(11):1833–8.

45. Statistik Austria. Medizinische Leistungen [cited 2016 Jul 13]. Available from: URL: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/stationaere_aufenthalte/medizinische_leistungen/index.html.

46. Brawley OW, Ankerst DP, Thompson IM. Screening for prostate cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2009; 59(4):264–73.

47. Mols F, Korfage IJ, Vingerhoets, Ad J J M, Kil, Paul J M, Coebergh, Jan Willem W, Essink-Bot M et al. Bowel, urinary, and sexual problems among long-term prostate cancer survivors: a population-based study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2009; 73(1):30–8.

48. Gebärmutterhals; 2016 [cited 2016 Apr 25]. Available from: URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html.

49. Breitenecker G, Girardi F, Joura EA, Kohlberger P, Reich O, Widschwendter A et al. Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri. Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005 [cited 2016 Mar 15]; 23(3):20–5.

50. U.S. Preventive Services Task Force. Final Update Summary: Cervical Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force [cited 2016 Mar 15]. Available from: URL: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening.

51. Choices NH. Cervical screening - NHS Choices: Department of Health [cited 2016 Mar 15]. Available from: URL: http://www.nhs.uk/Conditions/Cervical-screening-test/Pages/Introduction.aspx.

52. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening for Cervical Cancer (2013) [cited 2016 Mar 15]. Available from: URL: http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2013-cervical-cancer/.

53. Wissenschaftszentrum Gesundheitsförderung/Prävention der VAEB. Vorsorgeuntersuchung Neu: Wissenschaftliche Grundlagen; 2005 [cited 2016 Jun 5].

54. Krebsinformationsdienst, Krebsforschungszentrum D. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen: Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum; 2014 [cited 2016 Mar 1]. Available from: URL: https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/frueherkennung.php.

55. Cancer Society of Finland. Screening programme - Cancer Society of Finland [cited 2016 Mar 1]. Available from: URL: http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/cervical_cancer_screening/screening_programme/.

56. Dudenhausen JW, editor. Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 2. Aufl. Berlin u.a.: de Gruyter; 2003. (De-Gruyter-Lehrbuch).

57. Mühlhauser I, Filz M. SCREENING AUF ZERVIXKARZINOM: …Informationen zur Beratung von Frauen - arznei telegramm. arznei-telegramm 2008 [cited 2016 Jul 11]; 39(3):29–38. Available from: URL: http://www.arznei-telegramm.de/html/2008_03/0803029_01.html.

58. Lucas E. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual [cited 2016 Mar 10]. Available from: URL: http://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2.

59. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International journal of gynecological pathology : Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists 1993; 12(2):186–92.

60. Barken SS, Rebolj M, Andersen ES, Lynge E. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia treatment in a well-screened population. Int. J. Cancer 2012; 130(10):2438–44.

61. Discacciati MG, de Souza, Carlos André S, d'Otavianno MG, Ângelo-Andrade LAL, Westin MCA, Rabelo-Santos SH et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2011; 155(2):204–8.

62. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? American Journal of Obstetrics and Gynecology 2011; 205(5):478.e1-7.

63. Forsmo S, Buhaug H, Skjeldestad FE, Haugen OA. Treatment of pre-invasive conditions during opportunistic screening and its effectiveness on cervical cancer incidence in one Norwegian county. Int. J. Cancer 1997; 71(1):4–8.

64. Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? International Journal of Cancer 2009 [cited 2016 Mar 15]; 124(2):461–4. Available from: URL: 18844220.

65. Motamedi M, Böhmer G, Neumann HH, Wasielewski R von. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. BMC Infectious Diseases 2015; 15(1):541.

66. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study. The Lancet Oncology 2008; 9(5):425–34.

67. Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. BMJ (Clinical Research Ed.) 2003; 326(7395):901.

68. van Oortmarssen, G J, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. British Journal of Cancer 1991; 64(3):559–65.

69. Bos AB, van Ballegooijen M, van Oortmarssen, G J, van Marle, M E, Habbema JD, Lynge E. Non-progression of cervical intraepithelial neoplasia estimated from population-screening data. British Journal of Cancer 1997; 75(1):124–30.

70. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The Cochrane Colposcopy & Cervical Cytopathology Collaborative Group (C5 Group) Approach. Cancer Treatment Reviews 2006 [cited 2016 Mar 8]; 32(7):516–23. Available from: URL: 17008015.

71. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis. The Lancet 2006; 367(9509):489–98.

72. Kim JY, Lee DH, Kang JH, Kim KH, Lee KW, Kim WY. The overtreatment risk of see-and-treat strategy in management of abnormal cervical cytology. Gynecologic and Obstetric Investigation 2014; 78(4):239–43.

73. Bosgraaf RP, Mast P, Struik-van der Zanden, Petronella H T H, Bulten J, Massuger, Leon F A G, Bekkers, Ruud L M. Overtreatment in a see-and-treat approach to cervical intraepithelial lesions. Obstetrics & Gynecology 2013; 121(6):1209–16.

74. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop Electrosurgical Excision Procedure and Risk of Preterm Birth. Obstetrics & Gynecology 2014; 123(4):752–61.

75. Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, van Lonkhuijzen, Luc R C W, Pajkrt E, Mol, Ben W J. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2015; 188:24–33.

76. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: A systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2011; 118(9):1031–41.

77. A. Berrington de González, J. Green, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int. J. Cancer 2007; 120(4):885–91.

78. Onkologie L. Kurzversion S3- Leitlinie Zervixkarzinom [cited 2016 Mar 16].

79. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. Br J Cancer 2014; 110(7):1841–6.

80. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. American journal of obstetrics and gynecology 2015 [cited 2016 Mar 8]. Available from: URL: 26519782.

81. Dickdarm, Enddarm; 2016 [cited 2016 Jun 17]. Available from: URL: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html.

82. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Lehrbuch Pathologie. 4., Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2008.

83. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA 2011; 306(12):1352–8.

84. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1):CD001216.

85. Lowenfels AB. Fecal occult blood testing as a screening procedure for colorectal cancer. Annals of Oncology 2002; 13(1):40–3.

86. Österreichische Krebshilfe. Darmkrebsvorsorge: Keine Ausreden mehr: Vermeiden statt leiden. Wien: Österreichische Krebshilfe; 2015.

87. U.S. Preventive Services Task Force. Final Update Summary: Colorectal Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force [cited 2016 Feb 1]. Available from: URL: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/colorectal-cancer-screening.

88. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian task force on preventive health care. Canadian family physician Médecin de famille canadien 2001; 47:1811-3, 1815.

89. Choices NH. Bowel cancer - Screening - NHS Choices: Department of Health [cited 2016 Feb 1]. Available from: URL: http://www.nhs.uk/conditions/Cancer-of-the-colon-rectum-or-bowel/Pages/Screeningforbowelcancer.aspx.

90. Cancer Society of Finland. Colorectal cancer screening - Cancer Society of Finland [cited 2016 Jun 5]. Available from: URL: http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/mass-screening-registry/colorectal_cancer_screening/.

91. Whitlock EP. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.

92. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hylind LM, Phillips BT, Iacobuzio-Donahue C, Romans K et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association 2008; 6(9):1011–5.

93. Cottet V, Jooste V, Bouvier A, Michiels C, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Time trends in first-diagnosis rates of colorectal adenomas: a 24-year population-based study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2008; 27(10):950–9.

94. Luo D, Cambon AC, Wu D. Evaluating the long-term effect of FOBT in colorectal cancer screening. Cancer Epidemiology 2012; 36(1):e54-60.

95. Fyock CJ. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. WJG 2010; 16(29):3630.

96. Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [cited 2016 Apr 21].

97. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. British Journal of Cancer 2007; 96(5):828–31.

98. Steckelberg A, Mühlhauser I. Darmkrebs Screening: Früherkennung: Universität Hamburg; 2008 [cited 2016 Jul 11]. Available from: URL: www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/NeueDarmkrebsbroschuere2011.pdf.

99. Wegwarth O. Do Physicians Understand Cancer Screening Statistics?: A National Survey of Primary Care Physicians in the United States. Ann Intern Med 2012; 156(5):340.

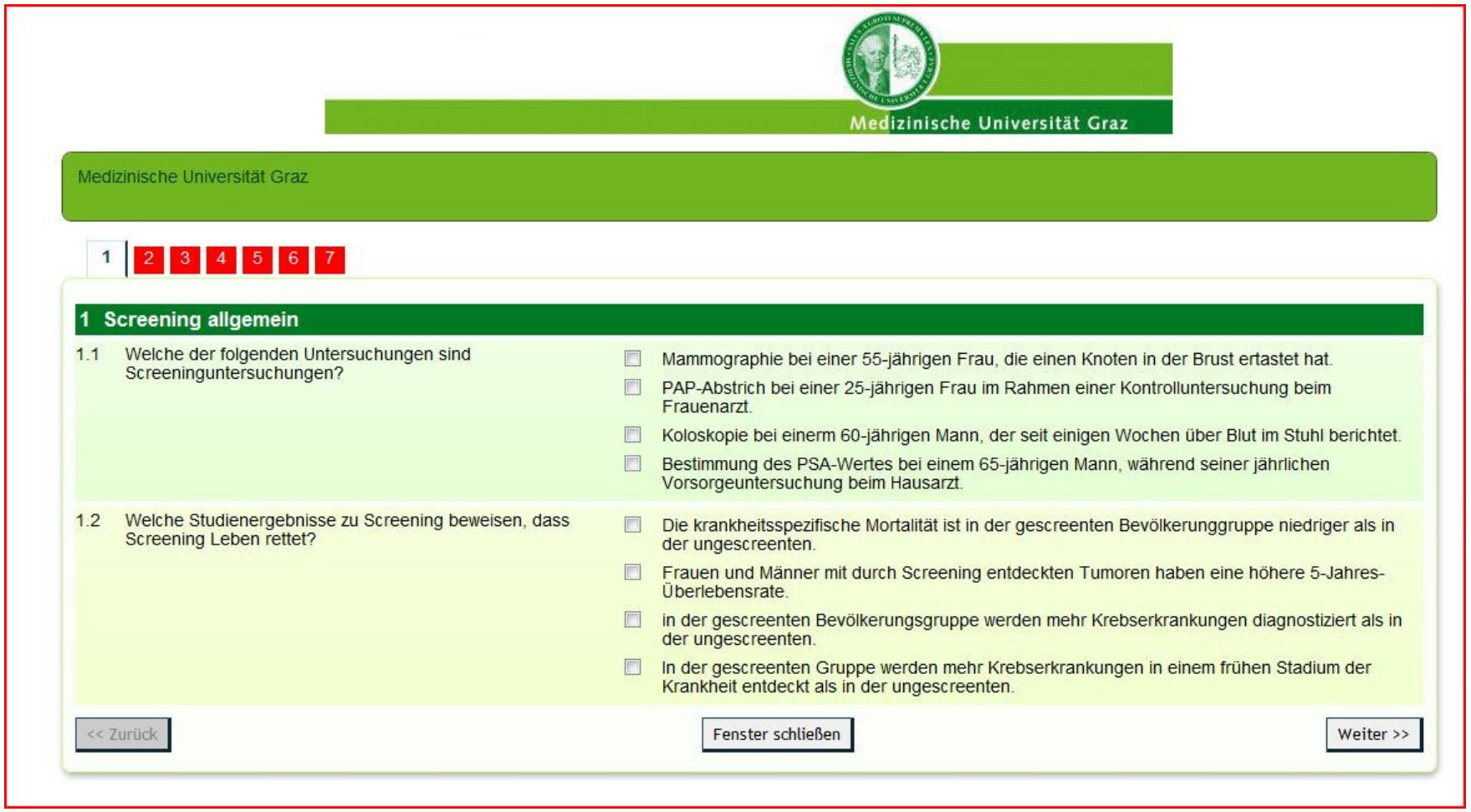
100. Wegwarth O, Gigerenzer G. Overdiagnosis and Overtreatment. JAMA Intern Med 2013; 173(22):2086.

101. Marcella S, Delnevo CD, Coughlin SS. A national survey of medical students' beliefs and knowledge in screening for prostate cancer. Journal of General Internal Medicine 2007; 22(1):80–5.

102. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. Journal of the National Cancer Institute 2009; 101(19):1325–9.

10 ANHANG

Fragebogen:



1 2 3 4 5 6 7

2 Statistiken bewerten

Für die Früherkennung einer bestimmten Krebserkrankung stehen zwei Screeningtests zur Verfügung. Deine Patientin/dein Patient will wissen, ob die Untersuchung prinzipiell empfehlenswert ist und welche vorzuziehen ist.

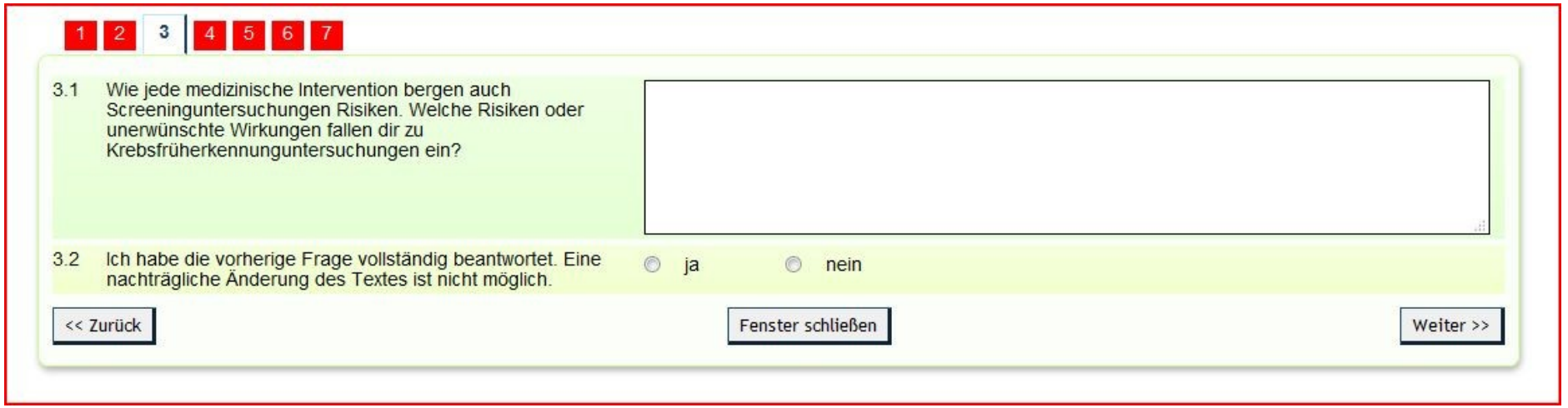
Screeningtest A: die 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen und Männer mit einer Krebserkrankung steigt durch diesen Screeningtest von 68% auf 99%

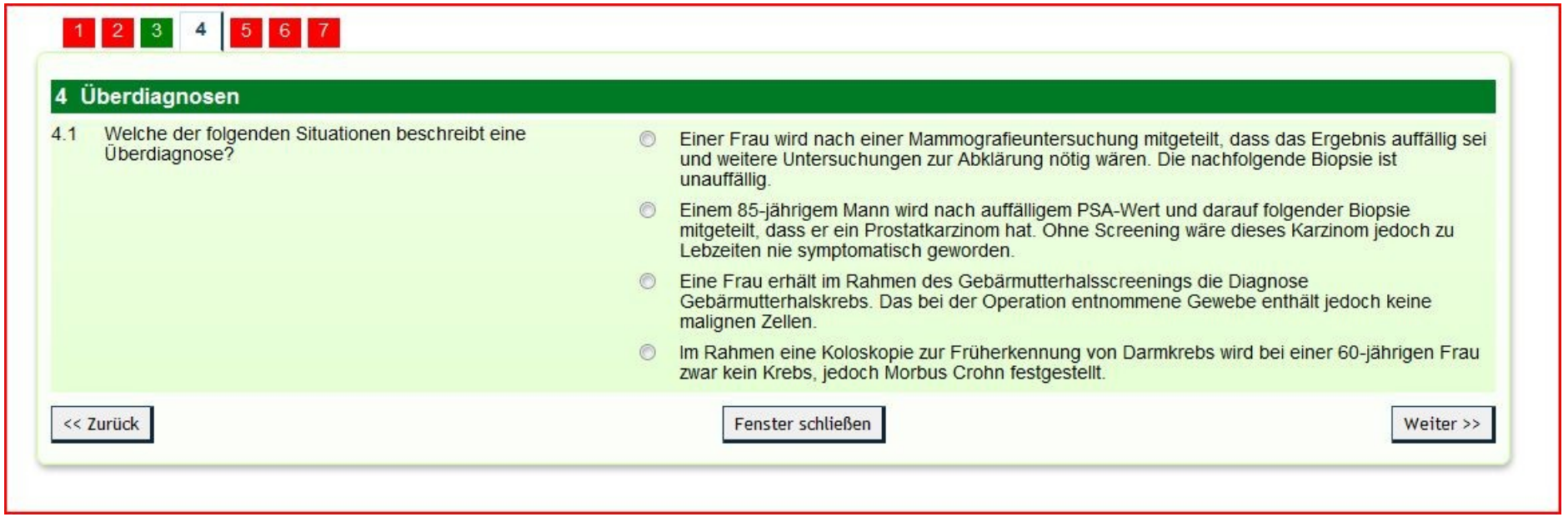
2.1	Denkst du, dass dieser Screeningtest Leben rettet?	ja	nein	weiß nicht
2.2	Würdest du diese Screeninguntersuchung deinen PatientInnen empfehlen?	ja	nein	weiß nicht
2.3	Wie würdest du den Einfluss auf die Sterblichkeitsrate einschätzen?	hoch mittel niedrig kein Einfluss auf die Sterblichkeitsrate		

Screeningtest B: die Mortalität einer Krebserkrankung sinkt mit diesem Screeningtest von 2 Todesfällen pro 1000 Personen auf 1,6 Todesfälle pro 1000 Personen.

2.4	Denkst du das dieser Screeningtest Leben rettet?	ja	nein	weiß nicht
2.5	Würdest du diese Screeninguntersuchung deinen PatientInnen empfehlen?	ja	nein	weiß nicht
2.6	Wie würdest du den Einfluss auf die Sterblichkeitsrate einschätzen?	hoch mittel niedrig kein Einfluss auf die Sterblichkeitsrate		
2.7	Welche der beiden Screeninguntersuchungen würdest du eher empfehlen?	A	B	

<< Zurück | Fenster schließen | Weiter >>


1 2 3 4 5 6 7
3.1 Wie jede medizinische Intervention bergen auch Screeninguntersuchungen Risiken. Welche Risiken oder unerwünschte Wirkungen fallen dir zu Krebsfrüherkennunguntersuchungen ein?
3.2 Ich habe die vorherige Frage vollständig beantwortet. Eine nachträgliche Änderung des Textes ist nicht möglich.
ja
nein
<< Zurück
Fenster schließen
Weiter >>


1 2 3 4 5 6 7
4 Überdiagnosen
4.1 Welche der folgenden Situationen beschreibt eine Überdiagnose?
Einer Frau wird nach einer Mammografieuntersuchung mitgeteilt, dass das Ergebnis auffällig sei und weitere Untersuchungen zur Abklärung nötig wären. Die nachfolgende Biopsie ist unauffällig.
Einem 85-jährigem Mann wird nach auffälligem PSA-Wert und darauf folgender Biopsie mitgeteilt, dass er ein Prostatkarzinom hat. Ohne Screening wäre dieses Karzinom jedoch zu Lebzeiten nie symptomatisch geworden.
Eine Frau erhält im Rahmen des Gebärmutterhalsscreenings die Diagnose Gebärmutterhalskrebs. Das bei der Operation entnommene Gewebe enthält jedoch keine malignen Zellen.
Im Rahmen eine Koloskopie zur Früherkennung von Darmkrebs wird bei einer 60-jährigen Frau zwar kein Krebs, jedoch Morbus Crohn festgestellt.
<< Zurück
Fenster schließen
Weiter >>

1 2 3 4 5 6 7

5 Brustkrebsscreening durch Mammographie

5.1 Wie viele Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren müssten über einen Zeitraum von 10 Jahren alle 2 Jahre zum Brustkrebsscreening gehen um bestenfalls einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern? (=number needed to screen)

○ 100 ○ 500 ○ 1000 ○ 3000

Überdiagnosen sind im Zusammenhang mit Screeninguntersuchungen Tumore, die die pathologischen Eigenschaften von Krebszellen aufweisen, jedoch zu Lebzeiten des Patienten/der Patientin nicht auffällig geworden wären, wenn sie nicht durch Screening entdeckt worden wären.

5.2 Wie hoch schätzt du die Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent beim Screening auf Brustkrebs? (d.h. X% der durch Screening gestellten Brustkrebsdiagnosen sind Überdiagnosen)

○ 0-10% ○ 11-20% ○ 21-30% ○ 31-40% ○ 41-50% ○ 51-60%
○ > 60%

5.3 Wie hoch schätzt du die Anzahl der Überdiagnosen pro 1000 Frauen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren alle zwei Jahre am Screening auf Brustkrebs teilnehmen?

○ 0,2 ○ 1 ○ 10 ○ 23

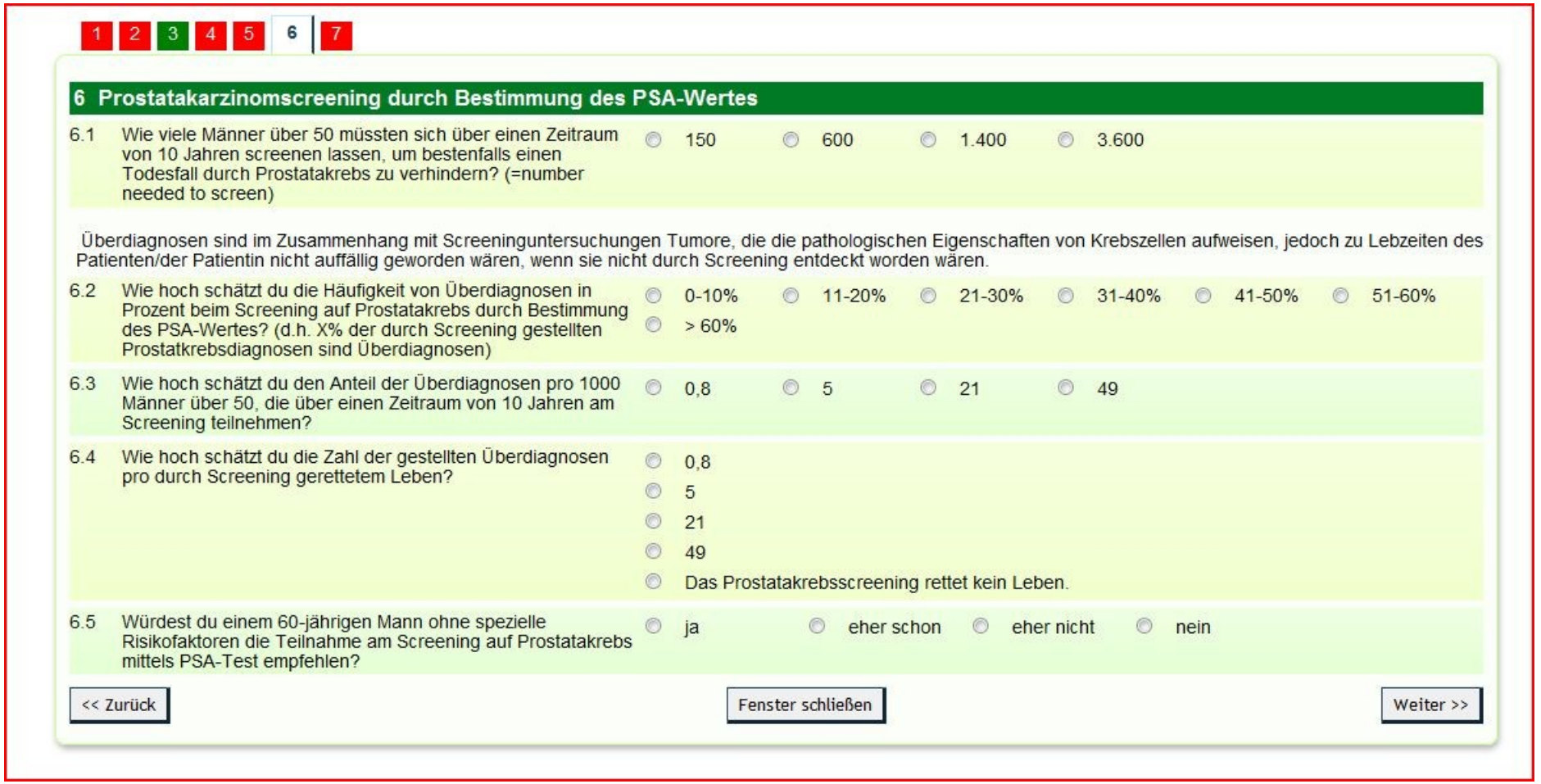
5.4 Wie hoch schätzt du die Häufigkeit von Überdiagnosen pro durch das Screening gerettetem Leben?

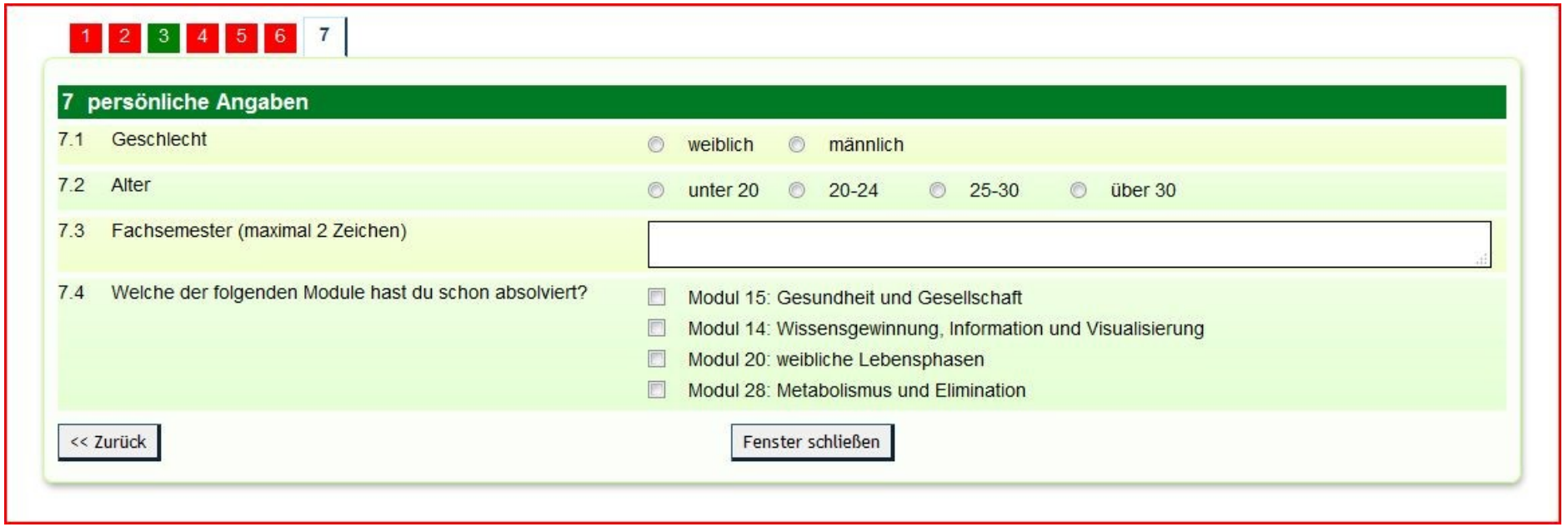
○ 0,2
○ 1
○ 10
○ 23
○ Das Brustkrebsscreening rettet kein Leben.

5.5 Würdest du einer 60-jährigen Frau ohne spezifische Risikoanamnese die Teilnahme am Brustkrebsscreening empfehlen?

○ ja ○ eher schon ○ eher nicht ○ nein

<< Zurück | Fenster schließen | Weiter >>


1 2 3 4 5 6 7
6 Prostatakarzinomscreening durch Bestimmung des PSA-Wertes
6.1 Wie viele Männer über 50 müssten sich über einen Zeitraum von 10 Jahren screenen lassen, um bestenfalls einen Todesfall durch Prostatakrebs zu verhindern? (=number needed to screen)
150
600
1.400
3.600
Überdiagnosen sind im Zusammenhang mit Screeninguntersuchungen Tumore, die die pathologischen Eigenschaften von Krebszellen aufweisen, jedoch zu Lebzeiten des Patienten/der Patientin nicht auffällig geworden wären, wenn sie nicht durch Screening entdeckt worden wären.
6.2 Wie hoch schätzt du die Häufigkeit von Überdiagnosen in Prozent beim Screening auf Prostatakrebs durch Bestimmung des PSA-Wertes? (d.h. X% der durch Screening gestellten Prostatkrebsdiagnosen sind Überdiagnosen)
0-10%
11-20%
21-30%
31-40%
41-50%
51-60%
> 60%
6.3 Wie hoch schätzt du den Anteil der Überdiagnosen pro 1000 Männer über 50, die über einen Zeitraum von 10 Jahren am Screening teilnehmen?
0,8
5
21
49
6.4 Wie hoch schätzt du die Zahl der gestellten Überdiagnosen pro durch Screening gerettetem Leben?
0,8
5
21
49
Das Prostatakrebsscreening rettet kein Leben.
6.5 Würdest du einem 60-jährigen Mann ohne spezielle Risikofaktoren die Teilnahme am Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test empfehlen?
ja
eher schon
eher nicht
nein
<< Zurück
Fenster schließen
Weiter >>


1 2 3 4 5 6 7
7 persönliche Angaben
7.1 Geschlecht
weiblich
männlich
7.2 Alter
unter 20
20-24
25-30
über 30
7.3 Fachsemester (maximal 2 Zeichen)
7.4 Welche der folgenden Module hast du schon absolviert?
Modul 15: Gesundheit und Gesellschaft
Modul 14: Wissensgewinnung, Information und Visualisierung
Modul 20: weibliche Lebensphasen
Modul 28: Metabolismus und Elimination
<< Zurück
Fenster schließen