



Foto: dpa

MAMMOGRAPHIE-SCREENING

Nutzen-Schaden-Abwägung im internationalen Vergleich

Es gibt keine feste Richtlinie, wie gerettete Leben und Überdiagnosen gegeneinander aufgewogen werden können oder sollten.

Verschiedene internationale Publikationen haben in den letzten Jahren den Nutzen des Mammographie-Screenings infrage gestellt. Gleichzeitig gerieten mögliche Schäden, insbesondere Überdiagnosen, durch die Früherkennung in den Fokus der Diskussion. Vor diesem Hintergrund hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses nun in seinem Rapid Report eine Nutzen-Schaden-Bilanz für das deutsche Programm vorgelegt und das Merkblatt zum Mammographie-Screening überarbeitet.

In den letzten Jahren sind bereits zahlreiche Nutzen-Schaden-Abwägungen von internationalen Expertengremien veröffentlicht worden (1–7). Dabei wird deutlich, dass es keine einheitliche Methodik gibt, weder in Bezug auf die Schätzungen zu den wichtigsten Nutzen- und Schaden-Parametern noch für die Schlussfolgerungen aus den ermittelten Zahlen. Dies erschwert den

Vergleich der einzelnen Abwägungen und damit auch ihre Nachvollziehbarkeit für den Leser erheblich.

Keine einheitliche Methodik

Die Unterschiede in der Herangehensweise der einzelnen Expertengremien beginnen bereits bei der Auswahl der Datengrundlagen für die Abschätzung von Nutzen und Schaden. Damit verbunden ist die Frage nach der besten verfügbaren Evidenz. Einige Expertengremien, wie das UK Panel (1) und das IQWiG (7), ziehen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) beziehungsweise systematische Übersichten von RCTs heran, da diesem Studientyp das höchste Evidenzlevel zugeschrieben wird (8). Andere Gremien, wie die IARC der WHO (6) und das Health Council of the Netherlands (5), stützen sich bei ihrer Analyse auch auf Daten aus Beobachtungsstudien aus laufenden Screening-Programmen. Diese bieten aktuellere Daten als die zur Verfügung stehenden RCTs, die

sämtlich mehr als 20 Jahre zurückliegen (6). Seit dieser Zeit haben sich Diagnostik und Therapie stark weiterentwickelt, was sich auf die zu erwartenden Effekte des Mammographie-Screenings auswirkt. Beobachtungsstudien sind dafür anfälliger für systematische Verzerrungen als RCTs, weshalb ihnen ein geringeres Evidenzlevel zugeschrieben wird. Die EUROSCREEN Working Group verwendet ausschließlich Daten aus aktuell laufenden Mammographie-Screening-Programmen in Europa für ihre Metaanalysen. Dass die Auswahl der Datengrundlage einen erheblichen Einfluss auf die einzelnen Schätzungen hat, zeigen die nachfolgenden Zahlenbeispiele aus diversen Nutzen-Schaden-Gegenüberstellungen.

Primäres Ziel eines Mammographie-Screening-Programms ist die Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität. Die Auswertungen der RCTs haben ergeben, dass durch die Einladung zur Früherkennungsuntersuchung die Sterb-

lichkeit an Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren um rund 20 Prozent reduziert werden kann. (1, 3, 4, 7). Darin sind sich sowohl Befürworter des Mammographie-Screenings, wie zum Beispiel die IARC der WHO, das UK Panel, die U.S. Preventive Services Task Force, als auch Kritiker, wie etwa das Swiss Medical Board (4) und Gøtzsche/Jørgensen (3), einig.

Nutzenbewertungen variieren

Große Differenzen ergeben sich hingegen bei der Angabe von absoluten Zahlen. So schätzt etwa das IQWiG, dass bei ein bis zwei von 1 000 Frauen der Tod infolge von Brustkrebs vermieden werden kann (7). Das UK Panel hingegen spricht von 4,3 geretteten Leben pro 1 000 Frauen (1). Die EUROSCREEN Working Group gibt an, dass durch das Mammographie-Screening sogar sieben bis neun von 1 000 Frauen vor dem Tod an Brustkrebs bewahrt werden können (2).

Wie lassen sich diese Unterschiede erklären? Die Angaben unterscheiden sich in Bezug auf den Beobachtungszeitraum (Follow-up). Der Einfluss der Nachbeobachtungszeit wird in der *Grafik* zu den Mortalitätsraten aus dem Two-County-Trial (Schweden) sehr gut sichtbar: Mit zunehmender Beobachtungsdauer wird der absolute Unterschied in den Mortalitätsraten zugunsten der gescreenten Gruppe größer, und das bei konstant bleibender relativer Mortalitätsreduktion.

Das IQWiG stellt seine Nutzen-Schaden-Abwägung bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren dar, da die RCTs eine mediane Beobachtungszeit von elf Jahren umfassen. Die Begründung für die Wahl eines Zehn-Jahres-Zeitraums, obwohl Frauen in Deutschland 20 Jahre lang zum Screening eingeladen werden, liegt in der Datenverfügbarkeit: „Man kann unter Annahmen schätzen, was 20 Jahre Mammografie bringen. Oder man kann beschreiben, was man über zehn Jahre weiß“, sagt dazu Klaus Koch vom IQWiG (10). Das UK Panel geht bei seinen Angaben zur absoluten brustkrebspezifischen Mortalitätsreduktion von einem Follow-

up von 25 Jahren aus, der einen reinen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu zehn Jahren beinhaltet (1). Die EUROSCREEN Working Group setzt sogar einen Beobachtungszeitraum von 30 Jahren für seine Berechnungen an (20 Jahre Screening und weitere zehn Jahre Nachbeobachtung). Das Expertengremium betont, dass ein ausreichend langes Follow-up von elementarer Bedeutung sei: „Breast cancer service screening is a long-term investment. Implementation takes several years and, due to good survival rates in many European countries, final outcomes can only be fully evaluated after a long period of follow-up (at least 20 years)“ (2).

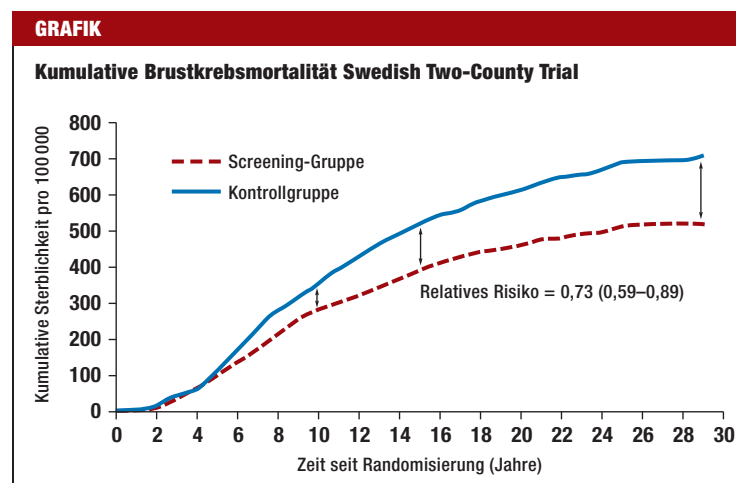
Ein weiterer Unterschied kommt durch die Auswahl der betrachteten Population zustande. Für die individuelle Entscheidungsfindung für oder gegen eine Teilnahme sind Angaben über den Nutzen und Schaden bei Teilnahme relevant und nicht Effekte auf Bevölkerungsebene. Daher wird im neuen Merkblatt durchgehend von teilnehmenden Frauen gesprochen. Die Ergebnisse der RCTs beziehen sich auf eingeladene Frauen, wobei die Teilnehmeraten in den Studien mit 65 bis 85 Prozent relativ hoch waren. Werden diese Ergebnisse von eingeladenen Frauen direkt auf Teilnehmerinnen übertragen, kann dies zu einer Unterschätzung der Effekte führen, sowohl der positiven als auch der negativen, was im Rapid Report entsprechend diskutiert wird (7). Die EUROSCREEN Working Group ermittelt dagegen Angaben für die tatsächlich am

Screening teilnehmenden Frauen (2). Auch das UK Panel präsentiert in seiner Publikation eine konkrete Zahlenangabe zum Nutzen für Frauen, die tatsächlich teilnehmen: Demnach erhöht sich die Anzahl der geretteten Leben von 4,3 pro 1 000 eingeladene Frauen auf 5,6 pro 1 000 Teilnehmerinnen (1).

Problem der Überdiagnosen

Als bedeutendster Nachteil des Mammographie-Screenings werden Überdiagnosen angesehen. Dabei handelt es sich nicht um eine falsche Diagnose, wie häufig irrtümlicherweise angenommen wird. Als Überdiagnose bezeichnet man eine Brustkrebserkrankung, die zu Lebzeiten der betroffenen Frau ohne Früherkennungsuntersuchung nicht auffällig geworden wäre. Auf die einzelne Frau bezogen kann nicht individuell festgestellt werden, ob es sich bei ihr um eine Überdiagnose handelt oder nicht. Es ist nur möglich, die Häufigkeit von Überdiagnosen zu schätzen. In der wissenschaftlichen Literatur herrscht eine enorme Spannweite in Bezug auf die Angaben zum Ausmaß von Überdiagnosen, da diese nur mithilfe mathematischer Modellierungen geschätzt werden können. Im Rapid Report des IQWiG heißt es dazu: „Es gibt keine international konsentrierte Methodik zur Quantifizierung von Überdiagnosen“ (7). Diese methodische Vielfalt erschwert die Vergleichbarkeit von Ergebnissen.

Das UK Panel hat verschiedene mathematische Modelle angewandt, um Raten an Überdiagnosen zu



Mortalitätsraten in der Screening-Gruppe und in der Kontrollgruppe. Markiert ist die Differenz der Raten nach 10, 15 und 29 Jahren.

schätzen. In diesen Modellen wurden unterschiedliche Annahmen gemacht – verschieden lange Beobachtungszeiträume, unterschiedliche Altersgruppen, unterschiedliche Bezugsgrößen. „The Panel believes that there is no single best way to estimate overdiagnosis. . . . None of the methods is wrong – they just address different questions“ (1). In der abschließenden Bewertung hält es zwei methodische Ansätze für am sinnvollsten: die Schätzung auf Bevölkerungsebene sowie aus der individuellen Perspektive der Frau. In beiden Fällen sind Überdiagnosen definiert als Differenz der aufgetretenen Brustkrebsfälle (Überschussinzidenz) in der eingeladenen Population gegenüber der Kontrollgruppe ohne Screening nach ausreichend

Überdiagnose zu erhalten. Dementsprechend wird hier als Bezugsgröße ausschließlich die in der eingeladenen Population aufgetretene Anzahl der Brustkrebsfälle während der Screening-Phase berücksichtigt. In einer weiteren Metaanalyse der gleichen RCTs schätzt das UK Panel diese Wahrscheinlichkeit auf 19 Prozent (1). Auf das Mammographie-Screening-Programm in Großbritannien bezogen bedeutet dies, dass von 1 000 eingeladenen Frauen (ab 50 Jahren, über einen Zeitraum von 20 Jahren, Screening alle drei Jahre) 12,9 Frauen eine Überdiagnose erhalten (1).

Das IQWiG hat sich bei seiner Schätzung an der methodischen Herangehensweise des UK Panels orientiert (individuelle Perspektive der

zent bis zehn Prozent) Überdiagnosen für teilnehmende Frauen zwischen 50 und 79 Jahren inklusive In-situ-Tumoren (2). Bezogen auf 1 000 Frauen, die ab dem Alter von 50 Jahren im Abstand von jeweils zwei Jahren an zehn Screening-Runden teilnehmen und bis zum 79. Lebensjahr nachbeobachtet werden, erhalten vier Frauen eine Überdiagnose (2). Die Angabe von ein bis zehn Prozent Überdiagnosen halten unter anderem die IARC Working Group der WHO, das Health Council of the Netherlands, aber auch das Swiss Medical Board für eine valide Schätzung.

Die unterschiedlichen, von den einzelnen Expertengremien präsentierten Zahlen zu Nutzen und Schaden zeigen sehr deutlich, wie sehr die Herangehensweisen und zugrunde liegenden Annahmen variieren. Einfluss auf die Schätzungen haben vor allem die Auswahl der Datengrundlage, der gewählte Beobachtungs- beziehungsweise Nachbeobachtungszeitraum und die Unterscheidung in eingeladene beziehungsweise teilnehmende Frauen.

Das UK Panel betont in seinem Bericht, dass die eigenen Schätzungen mit Unsicherheit behaftet sind: „ . . . there are potential biases in the trials and concerns about the generalisability of results from the trials to the current UK screening programmes“ (1). Im Rapid Report des IQWiG heißt es: „Die Berechnung der Kennzahlen zur brustkrebspezifischen Mortalität und Überdiagnosen beinhaltet erhebliche Unsicherheiten“ (7). Diese Unsicherheiten werden im neuen Merkblatt durch die Angabe von Spannen ausgedrückt.

Stellt man die brustkrebspezifische Mortalitätsreduktion als dem primären Nutzen der Rate an Überdiagnosen als dem primären Schadenparameter des Mammographie-Screenings gegenüber, so ergibt sich laut IQWiG eine Bilanz von ein bis zwei geretteten Leben gegenüber fünf bis sieben Überdiagnosen pro 1 000 eingeladene Frauen, bezogen auf einen Screening-Zeitraum von zehn Jahren (7). Das UK Panel kommt in seiner Nutzen-Schaden-Abwägung zu einem Verhältnis von eins zu drei (4,3 gerettete Leben gegenüber 12,9 Überdiagnosen pro

Als Überdiagnose bezeichnet man eine Brustkrebserkrankung, die zu Lebzeiten der betroffenen Frau ohne Früherkennungsuntersuchung nicht auffällig geworden wäre.

langer Nachbeobachtung. Für die Berechnung wurden drei RCTs identifiziert, in denen der Kontrollgruppe auch nach Beendigung der aktiven Studienphase kein Screening angeboten wurde (Malmö I, Canada I und II). Die reine Nachbeobachtungszeit nach dem Ende der Screening-Phase lag in diesen Studien bei sechs bis 15 Jahre.

Unsichere Schätzungen

Für die Schätzung des Anteils an Überdiagnosen auf Bevölkerungsebene wurde die Überschussinzidenz in Bezug gesetzt zu der Anzahl Brustkrebsfälle in der eingeladenen Population am Ende der gesamten Beobachtungszeit (Screening-Phase plus Nachbeobachtungszeitraum). Auf Basis der Ergebnisse der drei RCTs hat das UK Panel in einer eigenen Metaanalyse eine Überdiagnoserate auf Bevölkerungsebene von 10,7 Prozent ermittelt (inklusive in-situ-Tumore) (1).

Bei der individuellen Perspektive geht es um die Frage, wie wahrscheinlich es für eine Frau ist, die ab dem Alter von 50 Jahren zur Untersuchung eingeladen wird, während der Screening-Phase eine

Frau). Zur Abschätzung des Ausmaßes an Überdiagnosen hat das IQWiG eine eigene Metaanalyse auf der Datenbasis von zwei RCTs (Malmö I und Canada II) durchgeführt. Ergebnisse aus Canada I schließt das IQWiG aus, da es sich hier um Daten bezogen auf Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren handelt, die nicht der Zielgruppe des deutschen Screening-Programms entsprechen. Es wurde für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren eine Überdiagnoserate von 17,3 Prozent ermittelt (7). Auf dieser Basis schätzt das IQWiG die absolute Anzahl von Überdiagnosen auf fünf bis sieben pro 1 000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, die zehn Jahre lang zum Screening eingeladen werden (7).

Die EUROSCREEN Working Group geht, wie schon bei der Mortalitätsanalyse, von einem Beobachtungszeitraum von 30 Jahren aus (20 Jahre Screening plus zehn Jahre Nachbeobachtung). In seiner Metaanalyse mit sechs eingeschlossenen Beobachtungsstudien aus laufenden Mammographie-Screening-Programmen kommt die EUROSCREEN Working Group auf eine mittlere Schätzung von 6,5 Prozent (ein Pro-

1 000 eingeladene Frauen in 25 Jahren) (1). In der Nutzen-Schaden-Bilanz der EUROSCREEN Working Group stehen für einen 30-Jahres-Zeitraum sieben bis neun geretteten Leben vier Überdiagnosen pro 1 000 Teilnehmerinnen gegenüber und es ergibt sich daher eine umgekehrte Bilanz von zwei zu eins (2).

Empfehlung für Screening

Beide Expertengremien sprechen auf Basis ihrer Auswertungen eine ausdrückliche Empfehlung für das Mammographie-Screening aus. Trotz der ungünstig anmutenden Nutzen-Schaden-Bilanz von eins zu drei heißt es im UK Panel: „The Panel concludes that the UK breast screening programme confer significant benefit and should continue“ (1). Dies zeigt deutlich, dass die Abwägung von Nutzen und Schaden auch eine subjektive Komponente enthält. Es gibt keine feste Richtlinie, in welcher Höhe sowie in welcher Art und Weise gerettete Leben und Überdiagnosen gegeneinander aufgewogen werden können oder sollten. Neben dem UK Panel und der EUROSCREEN Working Group bewerten unter anderem auch die U.S. Preventive Services Task Force, die IARC der WHO und das Health Council of the Netherlands den Nutzen des Mammographie-Screenings als Früherkennungsmaßnahme für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren höher als den potenziellen Schaden. Das Swiss Medical Board hingegen spricht keine Empfehlung für das Mammographie-Screening in der Schweiz aus – allerdings nicht auf der Grundlage der ermittelten Zahlen zu Nutzen und Schaden, sondern auf Basis von sogenannten Nutzwerten (4). Diesem methodischen Ansatz ist bislang kein weiteres Expertengremium gefolgt, daher ist ein Vergleich nicht möglich. Das IQWiG gibt keine Bewertung zu seiner Nutzen-Schaden-Bilanz ab. ■

Hella Fügemann (MPH),

Dr. rer. nat. Vanessa Käab-Sanyal

Kooperationsgemeinschaft Mammographie
Berlin



Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0316
oder über QR-Code.



KOMMENTAR

Maya Stehle



Für Menschen mit einem Durchschnittsabitur ist der Weg zum Medizinstudium voller Hürden. Viele Motivierte bleiben auf der Strecke.

Allgemeine Studienberatung steht auf dem Schild neben der Tür mit der Nummer 0.106. Ich klopfte und gehe hinein. Ein Schreibtisch, darauf ein riesiger Bildschirm, dahinter eine Frau die besonnen lächelt, ein Aktenschrank und eine besonders hässliche Topfpflanze. Ich erkläre ihr mein Anlie-

geld monatlich. Damit kann man Leben, aber mehr auch nicht. Zum Sommersemester 2014 bewarb ich mich dann erneut auf einen Studienplatz, um zu sehen, ob sich etwas verändert hatte. Es blieb jedoch alles wie vorher, nur dass sich die Zahl der gesammelten Wartesemester um eines erhöht

ZULASSUNG ZUM MEDIZINSTUDIUM

In der Warteschleife

gen. Als sie von meinem Studienwunsch Medizin hört, hebt sie ungläubig die Augenbrauen und schüttelt den Kopf. „Also mit dem Durchschnitt kommen Sie da nicht weit. Da können Sie höchstens mal bei einem Anwalt fragen, aber...“, bedeutend hebt sie die Hand und reibt Daumen und Zeigefinger aneinander, „... teuer“, flüstert sie. Anschließend kreuzen wir gemeinsam einen Berufswahltest auf dem PC an. Das Ergebnis: S.O.S.-Kinderdorf-Mutter. Das sei doch auch ein schöner Beruf, meint sie. Als ich gehe, bin ich sicher, dass sich die Studienberatung bei der Arbeitsagentur für mich nicht gelohnt hat.

Nach der Schule habe ich mich gleich fürs Medizinstudium beworben, mit einem Durchschnitt von 2,6. Das geht online, zusätzlich auf postalischem Weg, ist demnach ungefähr genauso persönlich wie die Abiturnote aussagekräftig. Im Ablehnungsbescheid stand, dass die Wartezeit zwölf Semester betrage – also sechs Jahre. Direkt zugelassen seien nur Bewerber mit besseren Auswahlkriterien.

Unbeeindruckt davon begann ich ein Freiwilliges Soziales Jahr. Ich arbeitete im Krankenhaus, acht Stunden am Tag, 40 Stunden in der Woche und das in Schichten, außer Nachts. Für 300 Euro Verpflegungs- und Wohn-

hatte. Meine 33 Bewerbungen um Teilnahme am Losverfahren blieben alle unbeantwortet.

Wenn man jung ist und ein klares Ziel vor Augen hat, sind sechs Jahre warten zu viel Zeit. Also entschied ich mich für einen Weg, auf den ich mich vorher nicht getraut hatte. Die Bewerbung für ein Medizinstudium bei der Bundeswehr. Nach fünf Monaten des Wartens kam ein kurz und knapp verfasster Brief, in dem stand, ich sei für die Offizierslaufbahn nicht geeignet. Aus meinem Lebenslauf und ein paar Ankreuzfragen lässt sich das bekanntlich gut erkennen. Also, wieder keine Prüfung, bei der ich mich beweisen konnte. Zu guter Letzt eine Bewerbung bei der neu gegründeten privaten Medizinhochschule Brandenburg Fontane. Weihnachten 2014 kam die Einladung zum Auswahlgespräch. Ausdrücklich betont wurde, dass es weniger um die schulischen Leistungen, also die Abiturnote, geht, sondern um Persönlichkeit. Voller Zuversicht ging ich dort hin – für 450 Bewerber gab es 48 Studienplätze. Der Ablehnungsbescheid kam vier Wochen später, ohne Begründung. Wie denn auch bei so vielen Ablehnungen. Hinterher wurde bekannt, dass 48 Prozent der angenommenen Bewerber einen Abiturdurchschnitt von 1,0 hatten.

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 3/2016, ZU:

MAMMOGRAPHIE-SCREENING

Nutzen-Schaden-Abwägung im internationalen Vergleich

Es gibt keine feste Richtlinie, wie gerettete Leben und Überdiagnosen gegeneinander aufgewogen werden können oder sollten.

LITERATUR

1. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. 2012.
2. EUROSCREEN Working Group: Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 5–13.
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
4. Swiss Medical Board: Systematisches Mammographie-Screening. 2014.
5. Health Council of the Netherlands: Population Screening for breast cancer: expectations and developments. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2014; publication no. 2014/01E.
6. Lauby-Secretan B, et al.: Breast-Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372: 2353–8.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Merkblatt zum Mammographie-Screening. Rapid Report. IQWiG-Berichte – Nr. 288; 2015.
8. Centre for evidence-based medicine (Zugriff am 28. 9. 2015): <http://www.cebm.net/ocebm-lev-els-of-evidence/>
9. Tabar L, et al.: (2011): Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260: Number 3.
10. Pressemitteilung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 20. 4. 2015. www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/frauen-verstandlich-uber-nutzen-und-schaden-des-mammografie-screenings-informieren.6654.html