

Wer sorgt hier vor?

Oder: Wem die Krebsfrüherkennung nutzt

Für die zurzeit zugelassenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ist die Nutzen-Schaden-Bilanz entweder nicht durch große randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegt oder die Aussagen der vorhandenen RCT sind heterogen. Die derzeit verfügbaren Daten über Nutzen und Risiken bei Mammakarzinom-, Prostatakarzinom- und Kolonkarzinomscreening zeigen außerdem, dass Überdiagnosen sehr viel häufiger sind als verhin-derte Krebstodesfälle.

Das Konzept der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) beruht auf der zunächst plausiblen Idee, dass eine früh erkannte Krankheit bessere Heilungschancen hat. Es scheint einleuchtend: Wird ein Tumor entdeckt, bevor er metastasiert, kann er vollständig entfernt und der Betroffene geheilt werden. Weil Krebs eine tödliche Krankheit ist, ist der Gedanke, ihn durch die medizinischen Möglichkeiten der Sekundärprävention zu besiegen, verlockend.

➤ Krebs erhält in Öffentlichkeit und Politik größte Aufmerksamkeit

Kaum einer Krankheit wird in Öffentlichkeit und Politik größere Aufmerksamkeit zuteil. Ein wesentlicher Teil dieser Aufmerksamkeit richtet sich auf Maßnahmen zur Früherkennung. Der vom Bundesgesundheitsministerium initiierte Nationale Krebsplan (NKP) formuliert als sein erstes Ziel: „Die informierte Inanspruchnahme der im Nutzen belegten Früherkennungs-

maßnahmen wird gesteigert.“ Zu diesen „im Nutzen belegten“ Programmen werden dort neben dem Mammographiescreening die Screenings auf Darm-, Haut- und Gebärmutterhalskrebs gezählt. Dabei erstaunt, mit welcher Selbstverständlichkeit die Experten des NKP in der Lage sind, die im Nutzen belegten von den unnützen Screeningmaßnahmen zu unterscheiden.

Im SGB V (§ 62 Abs. 1) [1] sollte die Pflicht zur Teilnahme an der Früherkennung über die Zuzahlungsregelung festgeschrieben werden. Dies konnte der G-BA in eine Informationspflicht über Früherkennungsmaßnahmen abmildern [2].

Auch die Leistungserbringer haben sich aus unterschiedlichen Gründen zum Ziel gesetzt, die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen zu steigern [3, 4].

Bei soviel präventivem Enthusiasmus muss die Frage erlaubt sein, ob die Krebsfrüherkennung nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin hält, was sich alle von ihr versprechen: Ist in hochwertigen Studien ein signifikanter Nutzen bei geringem Schadenspotenzial nachgewiesen? An einem angemessenen Schaden-Nutzen-Verhältnis von KFU sind in jüngster Zeit Zweifel geäußert worden [5, 6, 7, 8, 9].

Im Nutzen belegt?

KFU sind deshalb besonders heikel, weil sie sich an eine gesunde Bevölkerung richten. Nur wenige werden vom potenziellen Nutzen profitieren, abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Demgegenüber sind alle Untersuchten Risiken aus-

gesetzt, die mit den Maßnahmen einer KFU verbunden sein können, z. B. Komplikationen durch den Test, Komplikationen durch Folgeuntersuchungen, falsch-positive Ergebnisse, Überdiagnosen und Überbehandlungen (■ Infobox 1), erhöhte Suizidrate und kardiovaskulärer Tod [10]. Bereits 1968 hat die WHO Kriterien formuliert, die Früherkennungsmaßnahmen erfüllen müssen [11]. Diese Anforderungen, die heute weltweit anerkannt sind [12], lauten

- Die Erkrankung ist ein bedeutsames Gesundheitsproblem.
- Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist ausreichend bekannt.

Infobox 1 Überdiagnose – Übertherapie

Ein schwerwiegender Schaden bei Früherkennungsuntersuchungen ist die Detektion insignifikanter Tumoren, die aufgrund ihrer Biologie oder der Lebenserwartung des Untersuchten nicht symptomatisch geworden wären (Überdiagnose). In den meisten Fällen münden diese Überdiagnosen in Überbehandlungen, die gerade bei der Krebstherapie mit erheblich einschränkenden Nebenwirkungen verbunden sein können. Sie werden für den Betroffenen in völlig unnötiger Weise durchgeführt – er hätte vermutlich nie Beschwerden durch seinen Tumor gehabt. Nur bei der Behandlung des Prostatakarzinoms hat sich die defensive Strategie der „Active Surveillance“ (AS) etabliert, die zum Ziel hat, Tumoren mit geringem Aggressionspotenzial zunächst nur zu beobachten und erst bei Anzeichen von Progress kurativ zu intervenieren. Doch diese Option wird, verglichen mit der hohen Anzahl von Low-Risk-Prostatakarzinom, viel zu selten eingesetzt.

Die Entdeckung nicht behandlungsbedürftiger Tumoren wird in diesem Beitrag als „Überdiagnose“ bezeichnet.

Tab. 1 Krebsfrüherkennungsuntersuchungen im Leistungsspektrum der gesetzlichen Krankenkassen

Untersuchung	Alter (Jahre)	Intervall
Frauen		
PAP-Test	Ab 20	Jährlich
Abtasten der Brust	Ab 30	Jährlich
Hautkrebscreening	Ab 35	Jährlich
Mammographiescreening	50–69	Alle 2 Jahre
Hämokultttest	Ab 50	Bis 54 Jahre: jährlich, danach alle 2 Jahre
Koloskopie	Ab 55 (alternativ zum Hämokultttest)	2-mal im Abstand von 10 Jahren
Männer		
Hautkrebscreening	Ab 35	Jährlich
Tastuntersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und der Prostata	Ab 45	Jährlich
Hämokultttest	Ab 50	Bis 54 Jahre: jährlich, danach alle 2 Jahre
Koloskopie	Ab 55 (alternativ zum Hämokultttest)	2-mal im Abstand von 10 Jahren

Tab. 2 Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und deren Nutznachweis

	Untersuchung	GKV-Leistung?	RCT mit Nutznachweis?
Brustkrebs	Mammographie	✓	✓
Gebärmutterhalskrebs	PAP-Abstrich	✓	–
Darmkrebs	Koloskopie	✓	– (bei Einführung)
Hautkrebs	Ganzkörperuntersuchung	✓	–
Prostatakrebs	PSA-Test	–	✓

RCT randomisierte kontrollierte Studien.

Tab. 3 Nutzen und Risiken der Mammographie – unterschiedliche Kommunikation von Studienergebnissen

	Cochrane-Review 2009 pro 20.000 Frauenjahre ^a	Kennzahlen Mammographie 2009 ^b pro 20.000 Frauenjahre ^c
Verhinderte Brustkrebstode	1	5
Überdiagnosen	10	5
An Brustkrebs gestorben	4–6	15
Längeres Überleben	0	Keine Angabe

^a2000 Frauen, die über 10 Jahre zum Screening gehen. ^bDie Zahlen wurden auf der Basis der vorliegenden Studienergebnisse auf 20 Jahre hochgerechnet, Literatur und Methodik dokumentiert bei [15]. ^c1000 Frauen, die über 20 Jahre zum Screening gehen.

- Die Erkrankung hat eine identifizierbare Frühphase.
- Die Behandlung im Frühstadium ist wirksamer als im Spätstadium.
- Es gibt einen geeigneten Test zur Identifizierung der Frühphase der Erkrankung.
- Dieser Test ist genau, zuverlässig, praktikabel und sicher.
- Der Test ist für die Bevölkerung akzeptierbar.
- Die Untersuchungsintervalle des Screeningtests sind von vornherein bekannt bzw. bestimmt und allgemein akzeptiert.
- Einrichtungen sind a priori verfügbar, die den erhöhten Versorgungsbedarf, der durch das Screeningprogramm anfällt, abdecken (z. B. Referenzdiagnostik bei den positiven Screenings, Folgebehandlungen).
- Die Wahrscheinlichkeit eines Schadens liegt deutlich unter der eines Nutzens. Die Nutzen-Schaden-Bilanz liegt klar im positiven Bereich.

- Die Kosten stehen in einem annehmbaren Verhältnis zum Nutzen des Programms.

(Deutsche Übersetzung der Kriterien übernommen aus [13].)

Screenings zur Krebsfrüherkennung

Auf die Krebserkrankungen, für die Früherkennungsuntersuchungen zur Verfügung stehen (■ Tab. 1), treffen die ersten Kriterien zu. Wichtig und schwierig zu beurteilen ist das jeweilige Nutzen-Schaden- und Nutzen-Kosten-Verhältnis. Nach den Maßgaben der evidenzbasierten Medizin werden Wirksamkeit und Risiken auf der Grundlage großer randomisierter kontrollierter Studien (randomised controlled trial, RCT) beurteilt. Für die gängigen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ist der Stand der Forschung jedoch heterogen (■ Tab. 2).

Koloskopie, Hautkrebs- und Zervixkarzinomscreening wurden in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen übernommen, ohne dass ihr Nutzen überhaupt adäquat untersucht worden war. Es gibt zwar RCT zu Mammographie- und PSA-Screening. Gerade hier zeigt sich jedoch, wie unterschiedlich selbst vermeintlich eindeutige Daten interpretiert werden und wie wenig sie geeignet sind, die Frage nach dem Nutzen zu beantworten:

Mammographiescreening

Zum Mammographiescreening gibt es 8 RCT unterschiedlicher Qualität. Dem Cochrane-Review von 2009 [14] ist zu entnehmen:

- Für alle Studien zusammen geben Goetzsche u. Nielsen eine absolute Risikoreduktion von 0,05% an. In den Studien mit adäquater Randomisierung ist der Nutzen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens nicht signifikant. Lediglich die suboptimal randomisierten Studien zeigen einen statistisch signifikanten Nutzen. Die absoluten Zahlen, bezogen auf 1000 Frauen, sind in ■ Tab. 3 dargestellt.
- Beim Gesamtüberleben wird kein Nutzen festgestellt.

C. Schaefer · H.H. Dubben · L. Weißbach

Wer sorgt hier vor? Oder: Wem die Krebsfrüherkennung nutzt

Zusammenfassung

Früherkennung nimmt als Sekundärprävention im Zusammenhang mit Krebserkrankungen einen immer größeren Stellenwert ein. Die Kriterien der WHO für Screeninguntersuchungen sehen unter anderem vor, dass die Wahrscheinlichkeit eines Schadens deutlich unter der eines Nutzens liegt. Für die derzeit vorhandenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen ist die Nutzen-Schaden-Bilanz entweder nicht durch große randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ermittelt worden oder die Aussagen der vorhandenen RCT sind heterogen. Die derzeit verfügbaren Daten über Nutzen und Risiken bei Mammakarzinom-, Prostatakarzinom- und Kolonkarzinomscreening zeigen außerdem, dass Überdiagnosen sehr viel häufiger sind als verhinderte Krebstodesfälle. Dabei ist die Zahl der Überdiagnosen statistisch sicherer bestimmt, ganz einfach weil sie häufiger sind als die verhinderten Krebstodesfälle. Eine screeningbedingte Veränderung der Gesamtmortalität wurde nicht beobachtet. Da der Endpunkt „tumorspezifischer Tod“ sehr selten eintritt, weil die

Studien an symptomlos und daher in erster Linie gesunden Menschen durchgeführt werden, sind die Ergebnisse aus RCT zum Nutzen der Krebsfrüherkennung statistisch nicht belastbar. Zugleich ist derzeit das erklärte Ziel von Politik und Leistungserbringern, die Teilnehmeraten an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zu steigern. Dahinter sind auch ökonomische Interessen zu vermuten. Angesichts der nicht bestimmbar und unausgewogenen Nutzen-Schaden-Bilanz sollten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen grundsätzlich als individuelle Gesundheitsleistungen durchgeführt werden. Eine Übernahme durch die GKV sollte nur bei Vorliegen bestimmter individueller Risikofaktoren diskutiert werden.

Schlüsselwörter

Krebsfrüherkennung · Mammographiescreening · PSA-Test · Randomisierte kontrollierte Studien · Nutzen-Schaden-Bilanz

Who is doing prevention? Or: who benefits from early cancer recognition?

Abstract

Early detection is becoming increasingly more important as secondary prevention in connection with cancerous diseases. The criteria of the WHO for screening examinations are intended, among other things, that the probability of harm caused by the testing is far less than the benefits. For the currently available early cancer screening tests the benefit-risk balance has either not been evaluated in large randomized controlled studies (RCT) or the conclusions of available RCTs are heterogeneous. The currently available data on benefits and risks MCA, PCa and CCA screening show in addition that overdiagnosis is much more common than prevented cases of death due to cancer and the number of overdiagnoses is statistically determined more accurately simply because they are more common than prevented deaths due to cancer. A screening-linked change in total mortality has not been observed. The endpoint of tumor-specific death occurs very

rarely because the studies were carried out on potentially healthy populations therefore the results of RCTs cannot statistically be used to the benefit of cancer screening. At the same time the current stated aim of politics and providers is to increase the number of participants in government controlled cancer screening programs, presumably motivated by economic interests. In view of the non-determinable and non-balanced benefit-risk balance, cancer screening should fundamentally be carried out as individual health services. An undertaking by the statutory healthcare insurance (GKV) should only come into discussion when certain individual risk factors are present.

Keywords

Cancer screening · Mammography · PSA test · Randomized controlled studies · Benefit-risk balance

- Auf einen Mammakarzinomtodesfall weniger durch Screening kommen 10 Überdiagnosen. Die Zahl an Mastektomien und Lymphektomien war in den Studien, die diesen Endpunkt untersucht hatten, signifikant erhöht (relatives Risiko 1,31).

Die ebenfalls 2009 veröffentlichten deutschen „Kennzahlen Mammographie“ [15] weichen teilweise gravierend von den Zahlen des Cochrane-Reviews ab (■ Tab. 3): Das Verhältnis von Überdiagnosen zu verhinderten Brustkrebstodesfällen ist hier geringer; die Gesamtmortalität wird nicht erwähnt. Auf der Grundlage der vermeintlich besten Evidenz können Ergebnisse also sehr unterschiedlich kommuniziert werden. Auch eine Auswertung der dänischen Tumorregisterdaten zum Mammographiescreening hat zu gegensätzlichen Deutungen geführt [16, 17].

PSA-Screening

Ähnlich widersprüchlich ist die Situation bei der Früherkennungsuntersuchung zum Prostatakarzinom mit dem PSA-Test. Im März 2009 erschienen zwei große randomisierte kontrollierte Studien, die ERSPC (Europa) und die PLCO (USA) [18, 19]. In der PLCO-Studie ist die tumorspezifische Mortalität in der Screeninggruppe erhöht, in der ERSPC statistisch signifikant geringer. Das Follow-up von 7 bzw. 9 Jahren ist in beiden Studien unangemessen kurz.

In einer Teilkohorte der ERSPC-Studie wird nach 14 Jahren Follow-up ein signifikanter Nutzen des Screenings beim tumorspezifischen Überleben, nicht jedoch beim Gesamtüberleben beobachtet [20]. Die „number needed to screen“ – in der ERSPC-Studie noch 1410 – beträgt hier nur 293.

Ein systematischer Review von 2010 kann nach einer Auswertung aller RCT zum PSA-Screening keinen signifikanten Nutzen in Bezug auf das tumorspezifische und das Gesamtüberleben zeigen (■ Tab. 4; [21]).

Die Aussagen der Studien zu Nutzen und Risiken des PSA-Screenings lassen sich so zusammenfassen:

Tab. 4 Nutzen des PSA-Screenings – unterschiedliche Ergebnisse aus RCT und systematischen Reviews

Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe	Schröder et al. 2009 [18] Anzahl Männer pro 1000 in 9 Jahren	Andriole et al. 2009 [19] Anzahl Männer pro 1000 in 7 Jahren	Hugosson et al. 2010 [20] Anzahl Männer pro 1000 in 14 Jahren	Djulbergovic et al. 2010 [21] Anzahl Männer pro 1000 Männer
Nicht am Tumor gestorben	0,71	-0,16	3,41	0
Nicht gestorben	k.A.	2,8	0	0
Überdiagnosen	34	13	42	22

RCT randomisierte kontrollierte Studien, k.A. keine Angaben.

Tab. 5 Die Atkin-Studie: Nutzen und Risiken der Sigmoidoskopie

	Kontrollgruppe pro 1000 nach 11,2 Jahren	Screeninggruppe		
		Gesamt pro 1000 nach 11,2 Jahren	Attendees pro 1000 nach 11,2 Jahren	Non-attendees pro 1000 nach 11,2 Jahren
Gestorben	122	118,6	100	164
An Darmkrebs gestorben	4,8	3,3	2,7	4,7
Zusätzliche Koloskopie	-	-	50,4	-
Langfristige Überwachung	-	-	43,2	-

Tab. 6 Übersicht Nutzen und Risiken der Krebsfrüherkennungsuntersuchung

Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (%)	Mammakarzinom Goetzsche et al. 2009 [14]	Prostatakarzinom			Kolonkarzinom Atkin et al. 2010 [25]
		Schröder et al. 2009 [18]	Andriole et al. 2009 [9]	Hugosson et al. 2010 [20]	
Weniger am Tumor gestorben	0,1	0,07	-0,02	0,34	0,16
Weniger gestorben	0	0	0,28	0	0,34
Überdiagnosen	1	3,4	1,3	4,2	5 ^a

^aAls „Überdiagnosen“ werden die 5% zusätzlichen kurativen Koloskopien gewertet, die aufgrund auffälliger Befunde bei den Screening-Attendees durchgeführt wurden. Die Koloskopie ist ein mit z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen verbundener Eingriff und wurde hier bei Personen vorgenommen, die ohne Screening nach 11 Jahren vermutlich keinen diagnostizierbaren Tumor gehabt hätten. Die absolute Zahl an Darmkrebsdiagnosen hingegen war in der Screeninggruppe geringer als in der Kontrollgruppe.

- Die Ergebnisse zum tumorspezifischen Überleben sind widersprüchlich.
- Ein Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist nicht belegt.
- Mit der PSA-gestützten Früherkennung geht ein erhebliches Risiko zur Überdiagnose einher: In der Göteborg-Studie z. B. erhält sie einer von 24 Männern, die zum Screening gehen [20].
- Außerdem ergibt sich in der ERSPC-Studie eine Rate von 76% an falsch-positiven Befunden.

Früherkennung ohne Nutznachweis – Zervix und Haut

Die anderen Früherkennungsuntersuchungen, die Gegenstand des gesetzlichen Leistungskatalogs sind, wurden der Solidargemeinschaft ohne entsprechende Nutznachweise aus RCT aufgebürdet. Beim Zervixkarzinom liegen die Auswertungen der Tumorregister vor, die eine Senkung der tumorspezifischen Mortalität zeigen. Demgegenüber kommen auf 30 verhinderte Todesfälle vermutlich 400 zusätzliche Konisationen, die gerade für jüngere Frauen risikoträchtig sind [22, 23, 24]. Zum Hautkrebscreening liegen keine Daten vor. Eine plausible Vermutung führt hier nach einer Auswertung der DKV dazu, dass die operative Entfer-

nung wegen Verdachts auf malignes Melanom 2007 der häufigste ambulante Eingriff war.

Erst GKV-Leistung – dann Nutznachweis: Koloskopie

Für keine andere Früherkennungsmethode ist in den letzten Jahren so aggressiv geworben worden wie für die Koloskopie. Das ist den tragischen Lebensumständen eines Medien-Unternehmers geschuldet und zeigt Wirkung. Die Koloskopie wurde ebenfalls ohne Nutznachweis in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. Inzwischen liegen zwei RCT zur Sigmoidoskopie vor ([25]; **Tab. 5**): Eine davon hat ein statistisch signifikantes Ergebnis, das folgendermaßen aussieht:

- Die absolute Reduktion der tumorspezifischen Mortalität in der Screeninggruppe beträgt 0,14%. Die absolute Reduktion der Gesamtmortalität in der Screeninggruppe liegt bei 0,32% und ist damit mehr als doppelt so hoch. Damit liegt der Verdacht nahe, dass Screening- und Kontrollgruppe von vornherein unausgewogen waren und die Reduktion der tumorspezifischen Mortalität ein Artefakt ist.
- Von 1000 Menschen, die eine Sigmoidoskopie erhalten, sterben im Vergleich zur Kontrollgruppe 2 weniger an Darmkrebs, erhalten 50 einen schweren Befund und eine weitere Behandlung, 43 werden langfristig überwacht. Das sind im Hinblick auf die 2 „Geretteten“ 48 zusätzliche Koloskopien und 41 langfristige Behandlungen an gesunden Menschen.

Im Schaden belegt?

Die derzeit verfügbaren Daten über Nutzen und Risiken bei Mammakarzinom-, Prostatakarzinom- und Kolonkarzinom-screening zeigen (**Tab. 6**), dass Überdiagnosen sehr viel häufiger sind als verhinderte Krebstodesfälle. Dabei ist die Zahl der Überdiagnosen statistisch sicherer bestimmt, weil sie häufiger sind als die verhinderten Krebstodesfälle. Eine screeningbedingte Veränderung der Gesamtmortalität wurde nicht beobachtet.

Tab. 7 Beispiel einer Screeningstudie (Erklärung s. Text)

	Kontroll- gruppe	Screening- gruppe	Relative Risiko- reduktion (%)	p-Wert	Anzahl geretteter Teilnehmer n	Power (%)
	100.000	100.000				
A Insgesamt verstorben	10000	9925	0,75	0,4	75	8
B Am Prostatakarzinom verstorben	300	225	25	0,0008	75	90
C Insgesamt verstorben	10000	10075	-0,75	0,4	-75	8

Tab. 8 Screeningstudien und deren Verluste an Teilnehmern

	Kon- troll- gruppe	Scree- ning- gruppe	Relative Risikore- duktion (%)	p-Wert	Differenz (Perso- nen)	Nachträglich ausgeschlossene Teilnehmer bzw. Inkonsistenz
Prostata						
Schröder et al. 2009 [18]	89353	72890	20	0,04	60	Aus.: 27000
Andriole et al. 2009 [19]	38350	38343	-12	0,35	10	n.e.
Sandblom et al. 2004 [46]	7532	1494	-4	n.s.	4	0
Hugosson et al. 2010 [20]	9952	9952	44	0,002	34	Aus.: 96
Labrie et al. 2004 [47]	15353	31133	-1 ^b -8 ^c	n.s. -	1	n.e.
Mamma						
Göttsche u. Nielsen 2009 [14] Cochrane-Review, 13 Jahre Follow-up	309538	289552	19	<0,00001	203	Aus.: 744+1137 Ink.: 1159+1091
Canada 1980a ^a	25216	25214	3	n.s.	3	Aus.: 59
Canada 1980b ^a	19694	19711	-2	n.s.	-2	Aus.: 54
Malmö ^a	20783	20695	19	n.s.	21	Aus.: 154+49
UK age trial ^a	106956	53884	17	n.s.	32	Aus.: 51+30
Göteborg (13y) ^a	29961	21650	25	0,03	34	Aus.: 357+254
Kopparberg (13y) ^a	18582	38589	42	0,00002	58	Ink.: 368+462
New York trial ^a	31000	31000	17	0,044	44	Aus.: 336+853
Östergötland ^a	37403	38491	24	0,015	43	Ink.: 791+629
Stockholm ^a	19943	40318	27	0,094	17	Ink.: 1793+unklar
Kolon						
Atkins et al. 2010 [25]	112939	57099	31	0,00001	110	Aus.: 256+138 Ink.: 17+17
Hoff et al. 2009 [48]	41092	13653	27	0,16	14	Aus.: 821+170

Ink. Inkonsistenz: Range der Schwankungen der Angaben zur Teilnehmerzahl. Nur eine mit fortschreitendem Publikationszeitpunkt abnehmende Teilnehmeranzahl wurde als inkonsistent angesehen. Aus. Ausschluss von Teilnehmern nach der Randomisierung. Bei zwei Zahlen in einem Feld: erstgenannte bezieht sich auf die Kontrollgruppe, zweite auf Screeninggruppe. n.e. Nicht erwähnt. ^aDiese Arbeiten sind bei Göttsche u. Nielsen 2009 zitiert [14]. ^bIntention-to-treat-Analyse. ^cWenn man unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit berücksichtigt.

Wie belastbar ist die Evidenz für einen Nutzen?

Primäres Ziel der meisten Krebscreeningstudien ist die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität. Ist diese nicht gegeben, verfehlt das Screening seinen Sinn. Für einen Nutzen muss auch die Gesamtmortalität reduziert sein. Eine erhöhte Gesamtmortalität wäre Indiz dafür, dass Screening mehr schadet als nützt.

Den Nutzen in Screeningstudien zu messen ist aus methodischer und statistischer Sicht sehr schwierig und u. U. unmöglich. Die primär relevanten Endpunkte „krankheitsspezifische Mortalität“ und „Gesamtmortalität“ treten erst nach Jahren oder Jahrzehnten ein und fordern eine sehr lange Nachbeobachtung. Außerdem tritt der Endpunkt „krankheitsspezifische Mortalität“ relativ selten auf, weil Screening an gesunden Menschen stattfindet.

Das folgende Beispiel (Tab. 7, Zeilen A und B) verdeutlicht dieses und die daraus hervorgehenden Probleme [26]:

Das Wunschziel einer Studie zum Screening auf Prostatakarzinom sei hier eine Reduktion um relative 25%. Tatsächlich versterben ca. 3% aller Männer am Prostatakarzinom [27]. Relative 25% weniger bedeutet dann für die Screeninggruppe eine Prostatakarzinom mortalität von 2,25%. Was dies für eine Studie mit 100.000 Teilnehmern pro Gruppe zahlenmäßig bedeutet, ist in Tab. 7 zusammengefasst und wird im Folgenden erklärt:

Geringe Effektstärke

Die Studie soll solange dauern, bis 10% der Teilnehmer in der Kontrollgruppe gestorben sind. Das dauert etwa 5 bis 10 Jahre, je nachdem in welchem Land und mit welcher Altersgruppe die Studie durchgeführt wird. Nach dieser Zeit sind insgesamt 10.000 Männer verstorben, davon 300 (3%) an einem Prostatakarzinom. Wenn die Studie erwartungsgemäß ausgeht, sterben in der Screeninggruppe nur 225 Männer am Prostatakarzinom. Diese Reduktion ist statistisch signifikant [28], mit einem p-Wert von p=0,0008. Tatsächlich wurden nur relativ wenige, nämlich 75 Teilnehmer von 100.000, vor dem Prostatakarzinomtod bewahrt.

Zur Interpretation eines Studienergebnisses muss die Teilnehmeranzahl, die den gemessenen Unterschied ausmacht (hier: 75), mit sonstigen Ungenauigkeiten wie Verlusten, Ausschlüssen und inkonsistenten Angaben der Studie verglichen werden. Sind diese Ungenauigkeiten in der Größenordnung des entscheidenden Unterschieds, dann ist bei dessen Interpretation große Vorsicht geboten.

Ausschluss von Studienteilnehmern

Das hier mit verhältnismäßig runden Zahlen gezeigte Beispiel kommt der ERSPC-Studie [15] sehr nahe (Tab. 8). Die Studie umfasste 162.387 Männer (72.890 in der Screening- und 89.353 in der Kontrollgruppe). Die relative Reduktion der Prostatakarzinom mortalität um 20% war statistisch signifikant (p=0,04). Wären jedoch in der Screeninggruppe 30 Männer

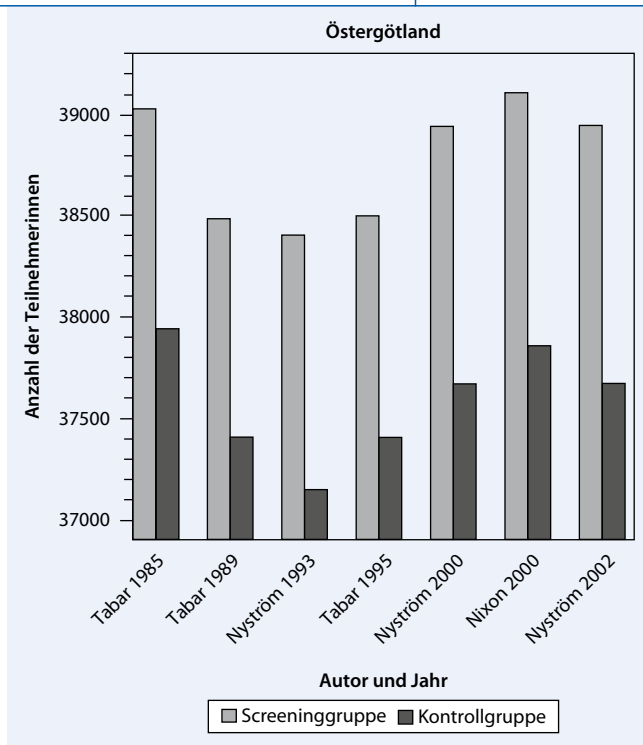


Abb. 1 Erhebliche Schwankungen bei den Angaben zur Teilnehmerinnenanzahl (Alter 40–74 Jahre) in der Östergötland-Studie. Die Publikationen auf der Abszisse sind bei Götzsche u. Nielsen [14] zitiert. Alle Publikationen sind mehrere Jahre nach Abschluss der Rekrutierungsphase erschienen

mehr und in der Kontrollgruppe 30 Männer weniger am Prostatakarzinom verstorben, wäre der Unterschied bereits ins Gegenteil verkehrt. Die Aussage der Studie hängt also von 60 Männern ab. Bemerkenswert ist, dass 27.000 Männer nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurden und damit 450-mal mehr als die über einen eventuellen Nutzen entscheidenden 60 Männer.

Schwankende Angaben zu Teilnehmerzahlen

Im Cochrane-Review von 2009 zum Mammakarzinomscreening [14] wird kein statistisch signifikanter Effekt gefunden, wenn nur adäquat randomisierte Studien berücksichtigt werden. Nimmt man die nichtadäquaten hinzu, kann man aus den Daten der insgesamt fast 600.000 Teilnehmerinnen eine statistisch signifikante relative Reduktion der Mammakarzinommortalität von 19% errechnen. Dieser Unterschied beruht auf 203 Frauen. Bemerkenswert ist, dass in einigen Studien des Reviews die Anzahl der anfänglich randomisierten Teilnehmerinnen inkonsistent berichtet wird (Tab. 8). Allein in der Östergötland-Studie, in der der (statistisch signifikante) Effekt auf 43 Frauen beruht, schwankt die Angabe um

1420 (Abb. 1) Das ist 33-mal mehr als die Effektstärke von 43 Frauen bzw. 7-mal mehr als der Effekt der gesamten Metaanalyse.

Statistische Signifikanz ist eine notwendige Bedingung für Evidenz. Diese Beispiele zeigen, dass sie jedoch längst nicht hinreichend ist. Mit dem p-Wert werden lediglich etwaige zufällige Schwankungen berücksichtigt, aber nicht methodische Unzulänglichkeiten.

Compliance und Kontamination

Das vorhin konstruierte Beispiel aus Tab. 7, Zeile B, hat eine Power von 90%¹. Dies gilt aber nur, wenn alle Studienteilnehmer in der Screeninggruppe auch tatsächlich zum Screening gehen (100% Compliance) und wenn alle Studienteilnehmer der Kontrollgruppe auch wirklich screeningabstinient sind (0% Kontamination). Bei 80% Compliance und 20% Kontamination wären bereits

¹ Die Power ist ein statistisches Maß für die Aussagekraft einer Studie. Wenn der Unterschied von 25% tatsächlich existiert, dann wird die 200.000-Mann-Studie diesen Unterschied mit 90% Wahrscheinlichkeit aufdecken. Mit 100%–90%=10% Wahrscheinlichkeit wird der Unterschied zufällig übersehen werden.

560.000 (2-mal 280.000) Männer für eine Power von 90% nötig [26].

Bestimmung der Todesursache

Im obigen Beispiel (Tab. 7, Zeile B) wurde auch davon ausgegangen, dass die Todesursache perfekt bestimmt wurde. Eine Ungenauigkeit von 3% bei der Bestimmung der Todesursache erfordert nochmals die doppelte Teilnehmeranzahl (damit sind wir bei über 1 Mio.) zur Kompensation [26]. Die krankheitsspezifische Mortalität lediglich per Totenschein zu bestimmen, scheidet daher als valide Messmethode in einer Krebs-screeningstudie aus.

Gesamtmortalität

Wenn das Screening 75 Prostatakarzinomtodesfälle verhindert und keine weiteren Todesursachen beeinflusst, sollte auch die Gesamtmortalität um 75 Todesfälle reduziert sein. Diese relative Reduktion um 0,75% wäre aber statistisch nicht signifikant (p=0,4; Tab. 7, Zeile A).

Für die relative Reduktion der Gesamtmortalität um 0,75% beträgt die Power lediglich 8%. Diese wird also mit 100%–8%=92% Wahrscheinlichkeit übersehen. Bei einer Verbesserung der Gesamtmortalität wäre dies für die Teilnehmer der Studie nicht weiter schlimm. Kämen jedoch auf jeden vermiedenen Prostatakarzinomtodesfall 2 screeningbedingte Todesfälle, wäre die Gesamtmortalität in der Screeninggruppe um 75 erhöht. (Tab. 7, Zeile C). Das wäre eine Katastrophe. Die Studie übersähe auch diese Katastrophe mit 92% Wahrscheinlichkeit. Um in Bezug auf die Gesamtmortalität auf eine Power von 90% zu kommen, wären 7 Mio. Teilnehmer notwendig. Studien ohne adäquate Power für die Gesamtmortalität können also einen Vorteil suggerieren, wo tatsächlich ein sehr großer Nachteil besteht.

Dauer einer Krebscreeningstudie

Bedingt durch die Dauer für die Rekrutierung Hunderttausender bzw. Millionen von Teilnehmern, die Dauer der Screeningphase und den Verlauf der Erkrankung dauert eine Screeningstudie Jahr-

zehnte. Da sich Populationen, die Diagnostik und Behandlungsoptionen innerhalb von Jahrzehnten verändern, relativieren sich die Ergebnisse von Screeningstudien neben allen anderen erwähnten Einschränkungen zwangsläufig.

Fazit bezüglich Belastbarkeit der Evidenz

Es gibt wenig Evidenz in Form statistisch signifikanter Ergebnisse. Die Studien sind ferner aufgrund methodischer Mängel nicht eindeutig interpretierbar. Für methodisch valide Studien müssen außerdem sehr viele Teilnehmer sehr lange nachbeobachtet werden – so lange, dass die Ergebnisse am Ende zwangsläufig veraltet sind. Die Deklaration von Helsinki besagt: „Medizinische Forschung ist nur gerechtfertigt, wenn es eine große Wahrscheinlichkeit gibt, dass die Populationen, an denen die Forschung durchgeführt wird, von den Ergebnissen der Forschung profitieren“. Alle den Autoren bekannten Krebscreeningstudien haben eine zu geringe Power, um valide Ergebnisse zu generieren, von denen die Populationen profitieren könnten. Dieser Mangel ist systemimmanent und wird auch durch künftige Studien nicht behoben werden können. Daher muss gefragt werden, ob Screeningstudien mit der Deklaration von Helsinki grundsätzlich vereinbar sind.

Früherkennung – eine Einzelfallentscheidung

Mit den vorhandenen Studien lässt sich nicht belegen, ob der potenzielle Nutzen der Krebsfrüherkennung den potenziellen Schaden überwiegt. Es gibt gute Gründe, dass dies auch in Zukunft nicht gelingen wird. Die Debatte pro und contra Krebscreening wird daher nicht auf der Basis wissenschaftlich gesicherter Daten geführt werden können. Deshalb muss jeder einzelne nach persönlichen Bedürfnissen, Erfahrungen und Wertvorstellungen über die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen entscheiden. Damit sich die Bürger in Abwägung aller Konsequenzen bewusst entscheiden können, sind sie auf wissenschaftlich fundier-

te und neutrale Informationen angewiesen [29, 30].

Der Nutzen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen wird überschätzt

Da Menschen dazu neigen, den Nutzen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen zu überschätzen [31], kann eine verständliche und wertungsfreie Information über Nutzen und Risiken die Teilnehmer an Screeninguntersuchungen absentieren [32, 33, 34, 35, 36]. Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz sind die Konzepte von „informierter Entscheidung“ und „partizipativer Entscheidungsfindung“ jedoch problematisch. Wer kann wertungsfrei und unbeeinflusst über Früherkennungsuntersuchungen informieren? Worin besteht die Information? Wie kann ein (informierter) Laie über eine Frage entscheiden, die unter Experten seit Jahrzehnten kontrovers und unentschieden ist? Ihn nicht sachgerecht zu informieren oder gar zu einer Untersuchung zu drängen, ist moralisch und juristisch bedenklich. Jeder Bürger hat das Recht auf informationelle Selbstbestimmung [37] – und damit auch ein Recht auf Nichtwissen.

Neutrale Information: des einen Nutzen, des anderen Schaden

Eine aktuelle Studie zeigt, dass häufiger Arztbesuch die Tendenz zur Überbewertung von Früherkennungsuntersuchungen noch verstärkt [31, 38]. Früherkennung wird im Arzt-Patienten-Gespräch meist von Ärzten aufgebracht (64,4%), wobei die Vorteile des Screenings in 73% der Fälle betont, die Risiken aber nur bei 32% angesprochen wurden [39]. Das kann daran liegen, dass der Arzt, der selten mit Gesunden, oft aber mit Schwerkranken konfrontiert ist, die Krankheitsprävalenz und damit den potenziellen Nutzen von Früherkennung überschätzt.

Doch auch die zunehmende Ökonomisierung der Medizin kann den Wunsch der Leistungserbringer nach höheren KFU-Teilnehmeraten verstärken: 2009 forderten 4 der 5 im Bundestag vertretenen Parteien mehr Wettbewerb im Gesundheitswesen. Die Gestaltung des ge-

sundheitspolitischen Rahmens hat dazu beigetragen, den rein ökonomisch ausgerichteten Wettbewerb zu verstärken [40]. Wie nachhaltig DRG und Mindestmengen den medizinischen Versorgungsalltag heute bestimmen, ist erst in jüngster Zeit auch öffentlich beschrieben worden [41, 42]. Die Indikation zu einem betriebswirtschaftlich lohnenden Eingriff wird zunehmend großzügig gestellt, die Behandlung v. a. an ökonomischen Maßgaben ausgerichtet: „Was sich nicht rechnet, findet nicht statt“ [41].

Wettbewerb und Wachstum

Wachstum ist das Credo der Wirtschaft. Doch da stößt der Gesundheitsmarkt an seine Grenzen. Irgendwann sind alle Krankheiten diagnostiziert und werden behandelt. Früherkennung schafft Bedarf und damit Wachstum, indem nun auch nicht behandlungsbedürftige – also ohne Früherkennung gesunde – Menschen per Überdiagnose therapiert werden. Auch das könnte erklären, weshalb einige Leistungserbringer so vehement von der Früherkennung überzeugt und an der Steigerung der Teilnehmeraten interessiert sind. Die wertungsfreie Information über Nutzen und Risiken von KFU könnte auch als geschäftsschädigend betrachtet werden.

Für wen rechnet sich Früherkennung?

Und tatsächlich werden durch KFU erhebliche Summen im Gesundheitsmarkt umgesetzt – v. a., wenn alle Folgekosten mit einbezogen werden. Nach Angaben der IKK wurden 2009 in der GKV mehr als 950 Mio. EUR für Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung ausgegeben, davon gut 185 Mio. für Männer und mehr als 750 Mio. für Frauen.

Krebsfrüherkennung ist für die Solidargemeinschaft erheblich teurer

Doch Krebsfrüherkennung kommt die Solidargemeinschaft erheblich teurer zu stehen, wie am Brustkrebscreening beispielhaft durchgerechnet sei. Einige Annahmen beruhen dabei auf Schätzwer-

ten oder wurden hergeleitet. Eine betriebswirtschaftlich belastbare Kalkulationsgrundlage bietet die Rechnung daher nicht, aber eine erste Orientierung über das Ausmaß von Kosten und Folgekosten der Krebsfrüherkennung. Es ist heikel, Kosten im Zusammenhang mit einer Maßnahme zu berechnen, die eine tödliche Krankheit vielleicht verhindern kann. Hier soll nicht der Eindruck entstehen, es würde Leben in Geld aufgewogen. Das Beispiel soll nur veranschaulichen, welche Summen durch Krebsfrüherkennung im sog. Gesundheitsmarkt umgesetzt werden.

Nach Angaben der Kooperationsgemeinschaft Mammographie nahmen von 2005 bis 2007 etwa 1.400.000 anspruchsberechtigte Frauen (50–69 Jahre) am Mammographiescreening teil [43]. Das sind bei etwa 110 EUR pro Mammographie Kosten von 154 Mio. EUR. Knapp 69.000 Frauen folgten der Einladung zur Abklärungsuntersuchung, 21.700 erhielten eine Biopsie. Insgesamt wurden 10.641 Mammakarzinome diagnostiziert. Legt man die Zahlen des Cochrane-Reviews zugrunde (30% Überdiagnosen), dann ist von 2005 bis 2007 bei 2456 Frauen eine unnötige Behandlung eingeleitet worden. Bei geschätzten durchschnittlichen Fallkosten von 45.000 EUR (Daten aus dem Risikostrukturausgleich nach Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft) sind das weitere 110.520,00 EUR. Das ergibt insgesamt eine Summe von rund 265 Mio. EUR. Nicht eingerechnet sind die Kosten der Abklärungsdiagnostik.

Im Gegenzug sind u. U. durch das Screening schwere Verläufe verhindert worden. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts lag die Brustkrebssterblichkeit 2005 bei 35% [44]. Danach hätten von den 10.641 Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs ohne Screening 3724 mit einem schweren Verlauf zu rechnen. Da laut Cochrane-Review die Brustkrebssterblichkeit um maximal 15% gesenkt werden konnte, ist es plausibel anzunehmen, dass auch die schweren Verläufe um 15% reduziert werden können. Dank Screening hätten dann 559 Frauen weniger mit einem solchen Verlauf zu rechnen. Bei Behandlungskosten von rund 20.000 EUR pro fortgeschrittenem

Fall pro Jahr [45] und einer zugrunde gelegten durchschnittlichen Überlebensrate von 5 Jahren könnten durch Früherkennungsmaßnahmen rund 56 Mio. EUR gespart werden. Dem stehen Ausgaben in etwa 5-facher Höhe gegenüber.

Früherkennung ist individuelle Gesundheitsvorsorge

Die Solidargemeinschaft handhabt die bislang existierenden KFU unterschiedlich, was nach genauer Betrachtung der vorhandenen Evidenz nicht nachvollziehbar ist. Gleichzeitig ist Krebsfrüherkennung – v. a. unter Berücksichtigung von Folgekosten durch Übertherapien – mit einer erheblichen finanziellen Belastung der Solidargemeinschaft verbunden. Es ist fraglich, ob dieser finanzielle Aufwand angesichts des bestenfalls geringen und nicht eindeutig belegbaren Nutzens gerechtfertigt ist, besonders, wenn die hierfür bereitgestellten Mittel bei der Versorgung Kranker fehlen. Früherkennung sollte eine individuelle Gesundheitsleistung wie angemessene Ernährung und Bewegung sein und sollte durch mutige politische Entscheidungen aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen herausgenommen werden. Um der individuellen Situation gerecht zu werden, können bestimmte Risikofaktoren zur Übernahme durch die Solidargemeinschaft führen (risikoadjustiertes Screening).

Wer seine Früherkennungsuntersuchung selbst bezahlt, wird möglichen Nutzen und Schaden kritischer gegeneinander abwägen. Um dies zu ermöglichen, ist hochwertige Information nötig. Eine neutrale und idealerweise zentrale Einrichtung, an der Experten verschiedener Professionen beteiligt sind (Mediziner, Epidemiologen, Statistiker, Journalisten) sollte diese zuverlässig, qualitätsgesichert und an den Bedürfnissen der Betroffenen ausgerichtet zur Verfügung stellen.

Fazit für die Praxis

- Krebsfrüherkennungsuntersuchungen sollten gemäß den Anforderungen der WHO ein belegtes höheres Nutzen- als Schadenspotenzial haben.

- Die derzeit verfügbaren Daten über Nutzen und Risiken bei Mammakarzinom-, Prostatakarzinom- und Kolonkarzinomscreening zeigen, dass Überdiagnosen sehr viel häufiger sind als verhinderte Krebstodesfälle. Dabei ist die Zahl der Überdiagnosen statistisch sicherer bestimmt, ganz einfach weil sie häufiger sind als die verhinderten Krebstodesfälle.
- Eine screeningbedingte Veränderung der Gesamtmortalität wurde nicht beobachtet.
- Aufgrund methodischer Mängel und statistischer Anfälligkeit lässt sich mit den vorhandenen Studien nicht belegen, ob der potenzielle Nutzen der Krebsfrüherkennung den potenziellen Schaden überwiegt.
- Derzeit wird überwiegend unzureichend und unausgewogen positiv über Krebsfrüherkennung informiert. Da für die Leistungserbringer Krebsfrüherkennung mit einem u. U. beträchtlichen finanziellen Interesse verbunden ist, sollte eine neutrale und idealerweise zentrale Einrichtung, an der Experten verschiedener Professionen beteiligt sind (Mediziner, Epidemiologen, Statistiker, Journalisten) Informationen zuverlässig, qualitätsgesichert und an den Bedürfnissen der Betroffenen ausgerichtet zur Verfügung stellen.
- Aufgrund der nicht belastbaren Datenlage sollten KFU individuelle Gesundheitsleistungen sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Weißbach

Stiftung Männergesundheit
Reinhardtstraße 2, 10117 Berlin
weissbach@stiftung-maennergesundheit.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Er ist Mitglied der Advisory Boards der Firmen Novartis, Astra Zeneca sowie des Steering Committee der S3-Leitlinien zum PCA.

Literatur

1. Sozialgesetzbuch V §62 Abs.1. Im Internet: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/62.html> Abruf am 20.12.2010 um 22:02

ERRATUM

Richtig ist: 110.520.000 EUR

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Chroniker-Richtlinie. Ausnahmen für die Pflicht zur Teilnahme an Gesundheits- und Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Im Internet: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-394/2007-07-19-Chroniker-Zuzahlung_TrG.pdf. Abruf am 20.12.2010 um 22:00
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Erste Bilanz zum Hautkrebscreening liegt vor. Pressemitteilung vom 07.06.2010. Im Internet: <http://www.kbv.de/presse/26537.html>. Abruf am 19.12.2010 um 22:50 Uhr
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bundesweite Aktionen von KBV und Kven werben für Darmkrebsprävention. Pressemitteilung vom 18.02.2009. Im Internet: <http://www.kbv.de/presse/14463.html>. Abruf am 19.12.2010 um 22:53 Uhr
5. Ablin RJ. The great prostate mistake. The New York Times 2010 March 10. Im Internet: <http://www.nytimes.com/2010/03/10/opinion/10Ablin.html>. Abruf am 19.12.2010 um 22:56 Uhr
6. Joergensen KJ, Zahl PH, Goetzsche PC (2010) Breast cancer mortality in organised mammography screening in denmark: comparative study. *BMJ* 340:c1241–c1247
7. Esserman L, Shieh Y, Thompson I (2009) Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 302:1685–1692
8. Boyle P, Brawley OW (2009) Prostate cancer: current evidence weighs against population screening. *CA cancer J clin* 59:220–224
9. Andriole GL (2010) Screening for prostate cancer – PSA testing should be tailored to individual risk. *BMJ* 341:c4538
10. Fang F, Keating NL, Mucci LA et al (2010) Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort Study in the United States. *J Natl Cancer Inst* 102:307–314
11. Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO. Available from: http://www.whoqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
12. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. <http://www.library.nhs.uk/screening/ViewResource.aspx?resID=314462>
13. VORSORGE NEU – Internationale wissenschaftliche Grundlagen zum Programm der Österreichischen Vorsorgeuntersuchungen. Herausgeber Wissenschaftszentrum Gesundheitsförderung/Prävention der VAEB, Mai 2005. Download möglich: <http://www.sozialversicherung.at/vorsorgeuntersuchung-grundlagen>
14. Goetzsche PC, Nielsen M (2009) Screening for breast cancer with mammography (cochrane review). In: The cochrane library issue 4
15. Weymayr C (2010) Kennzahlen Mammographie-Screening. Dokumentation 2010. Version 1.2. hrsg. v. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Köln
16. Olsen AH, Nior SH, Veiborg I et al (2005) Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of breast cancer screening: cohort study. *BMJ* 330:220–224
17. Joergensen KJ, Zahl PH, Goetzsche PC (2010) Breast cancer mortality in organised mammography screening in denmark: comparative study. *BMJ* 340:c1241
18. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2009) Screening and prostate cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med* 360:1320–1328
19. Andriole GL, Crawford DE, Grubb RL et al (2009) Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310–1319
20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al (2010) Mortality results from the Göteborg randomized population based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 11(8):725–732
21. Djulbergovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al (2010) Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341:c4543
22. Mühlhauser I, Filz M (2008) Screening auf Zervixkarzinom. *Arznei-telegramm* 39(3):29–38
23. Siebert U, Sroczyński G, Hillemanns P et al (o J) The german cervical cancer screening model: development and validation of a decision analytic model for cervical cancer screening in germany. *Eur J Public Health* 16:185–192
24. Koch K (o J) Screening in der gesetzlichen Krankenversicherung: Zervixkarzinom. In: (Suchen!)
25. Atkins WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al (2010) Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:1624–1633
26. Dubben HH (2009) Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile. *Lancet Oncol* 10:294–298
27. Statistisches Bundesamt (2005) Qualitätsbericht Todesursachenstatistik. Stand: Oktober 2005. © Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
28. Dubben HH, Beck-Bornholdt HP (2006) Die Bedeutung der statistischen Signifikanz. In: Diekmann, A (Hrsg) Methoden der Sozialforschung. Sonderheft 44 der Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie, VS-Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, ISBN 3-531-14362-X
29. Meyerrose B, Sänger S (2007) Mustergesundheitsaufklärung für Früherkennungsinformationen. Hrsg. v. Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Berlin, Im Internet: <http://www.aezq.de/mbd/edocs/pdf/stellungnahmen/sn-muster-frueherkennung-2007.pdf>. Abruf am 19.12.22.30 Uhr
30. Klemperer D, Lang B, Koch K et al (2009) Gute Praxis Gesundheitsinformation. Deutsches Netzwerk für evidenzbasierte Medizin. Im Internet: http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/gpgi_2009_11.pdf. Abruf am 19.12.2010 um 23.30
31. Gigerenzer G, Mata J, Frank R (2009) Public knowledge of breast and prostate cancer screening in europe. *JNCI* 101:1216–1220
32. O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D et al (2009) Decision aids for people facing health treatment or screening decisions (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 8(3):CD001431
33. Evans R, Joseph-Williams N, Edwards A et al (2010) Supporting informed decision making for prostate specific antigen (psa) testing on the web: an online randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 12(3):e27
34. Evans R, Edwards A, Brett J et al (2005) Reduction inuptake of PSA tests following decision aids: systematic review of current aids and their evaluations. *Patient Educ Couns* 58(1):13–26
35. Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S et al (2007) Trials of decision aids for prostate cancer screening: a systematic review. *Am J Prev Med* 33(5):428–434
36. Frosch DL, Bhatnagar V, Tally S et al (2008) Internet patient decision support a randomized controlled trial comparing alternativ approaches for men condidering prostate cancer screening. *Arch Intern Med* 168(4):363–369
37. BVerfG, Urteil v. 15.12.1983, Az. 1 BvR 209, 269, 362, 420, 440, 484/83. Im Internet: <http://www.telemedicus.info/urteile/88-1-BvR-209.html>. Abruf am 19.12.2010 um 23.15 Uhr
38. Gigerenzer G (2010) Women's perception of breast cancer screening. *Maturitas* 67:5–6
39. Hoffman RM, Couper MP, Zikmund-Fisher BJ et al (2009) Prostate cancer screening decisions. Results from the national survey of medical decisions. *Arch Intern Med* 169(17):1611–1618
40. Weißbach L, Schaefer C (2009) Interdisziplinarität in der Onkologie – ein Politikum? *Der Onkologe* 15(11) 1138–1142
41. Leidner O (2009) Was sich nicht rechnet, findet nicht statt. *Dtsch Arztebl* 106(28–29):A1456
42. Nolte S (2010) Empathie statt Aktionismus. *Dtsch Arztebl* 107(31–32):A512
43. Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Evaluationsbericht 2005–2007. Im Internet:
44. Robert Koch Institut: Brustkrebs. GBE-Themenheft 25. Im Internet: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=74566599&p_uid=gasts&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=9508#fid9493
45. Lux MP, Reichelt C, Wallwiener D et al (2010) Zoledronic acid – a cost effective adjuvant therapy for patients with breast cancer. Results of the Zometa® cost-utility model for the German healthcare system based on the results of the ABCSG-12 study. *Onkologie* 33(7): 360–368
46. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O et al (2004) Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 46:717–724
47. Labrie F, Candas B, Cusan L et al (2004) Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 59:311–318
48. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E et al (2009) For the Norwegian Colorectal Cancer Prevention Study Group: Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 338:b1846