

Klauber
Geraedts
Friedrich
Wasem

2013

Krankenhaus-Report

Mengendynamik:
mehr Menge,
mehr Nutzen?

Kapitel 14 - Leseprobe

Überdiagnose und Übertherapie
des Prostata-Karzinoms –
ein unterschätztes Problem

mit Online-Zugang

14 Überdiagnose und Übertherapie des Prostata-Karzinoms – ein unterschätztes Problem

Bernt-Peter Robra, Enno Swart und David Klemperer

Abstract

Die Früherkennung einer Krankheit ist sinnvoll, wenn die Vorverlagerung des Behandlungsbeginns zu einer Senkung der Mortalität und möglichst auch der Morbidität führt. Die derzeitige Evidenzlage zu den Auswirkungen der Früherkennung des Prostatakarzinoms belegt keine oder eine nur geringe Senkung der Mortalität, jedoch eine starke Erhöhung der Morbidität. Eine gravierende Folge der Früherkennung des Prostatakarzinoms sind Überdiagnose und Übertherapie, d. h. das Aufdecken und Behandeln von Erkrankungen, die zu Lebzeiten der Betroffenen nicht symptomatisch geworden wären. Bei dieser Nutzen-Schaden Bilanz stellt sich die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit dieser Früherkennung. In jedem Fall sollten Männer nicht aktiv zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ermuntert werden. Wenn sie den Test dennoch in Anspruch nehmen wollen, sollten sie umfassend und unter Zuhilfenahme einer strukturierten Entscheidungshilfe über das Vorgehen, die bestenfalls geringe Nutzenwahrscheinlichkeit und das gesicherte Wissen um die Schadensrisiken informiert werden. Offen ist die Frage, ob es Hochrisikogruppen gibt, für die sich ein günstigeres Verhältnis von Nutzenwahrscheinlichkeiten und Schadensrisiken ergibt.

Early detection of a disease is useful if earlier treatment results in a reduction in mortality and, if possible, morbidity. Current evidence on the impact of early detection of prostate cancer shows no or only a small reduction in mortality, but rather a significant increase in morbidity. A serious consequence of screening is overdiagnosis, i. e. the detection of diseases which would not have become symptomatic during the lifetime of the participants. Regarding this benefit/risk balance, the question arises whether this kind of screening is ethically acceptable. In any case, patients should not be actively encouraged to participate in screening for prostate cancer. If they still intend to take the test, they should be comprehensively informed supported by a structured decision aid about the procedure itself, the low probability of benefit and reliable data on the risk of harm. The question remains whether there are high-risk groups for whom the probability benefits compared to the risk of harm is more favourable.

14.1 Einführung

Bei 12 676 der 409 022 männlichen Verstorbenen des Jahres 2010 wurde als Todesursache Prostatakrebs angegeben. Prostatakrebs steht an Position 6 der häufigsten Todesursachen bei Männern und ist nach Lungenkrebs (29 357 Verstorbene) die zweithäufigste zum Tode führende Krebskrankheit. Eine Senkung der Mortalität am Prostatakrebs ist hochgradig wünschenswert. Seit 1971 haben Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung Anspruch auf eine Früherkennung des Prostatakarzinoms¹. Die dafür vorgesehene jährliche Austastung des Enddarms (digitale rektale Untersuchung) ist eine Methode begrenzter Reichweite mit einer von der Erfahrung des Untersuchers abhängigen Treffsicherheit. Dass mit dieser Methode die Mortalität gesenkt wird, ist nicht nachgewiesen (Hoogendam et al. 1999). Große Hoffnung wurde in das Prostata-spezifische Antigen (PSA) gesetzt, das als Methode zur Früherkennung des Prostatakarzinoms seit Ende der 1980er-Jahre verfügbar ist. Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) kommt nach Sichtung der Evidenz zu dem Ergebnis: „Do not use prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer“ (Moyer et al. 2012). Richard Ablin, der Erstbeschreiber des PSA, hat bereits 2010 die PSA-Bestimmung für Früherkennungszwecke als „Desaster“ bezeichnet („hugely expensive public health disaster“; Ablin 2010). In Deutschland hat der dafür zuständige Gemeinsame Bundesausschuss dieses Suchverfahren nicht in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie aufgenommen. Es ist damit keine Früherkennungsleistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dennoch bieten es Ärzte als berechnungsfähige Zusatzleistung (IGeL) an (Schnell-Inderst et al. 2011). Der Medizinische Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen hat dazu eine sehr kritische Patienteninformation herausgegeben (MDS 2007²). Bei Verdacht auf Prostatakarzinom und zur Verlaufskontrolle eines Prostatakarzinoms ist die PSA-Bestimmung dagegen Leistung der GKV.

Der folgende Beitrag beschreibt zunächst die Schere zwischen der zunehmenden Häufigkeit der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms und einer abnehmenden Sterblichkeit daran. Er rekapituliert methodische Grundlagen einer Bewertung von Früherkennungsmaßnahmen zum besseren Verständnis des Problems von Überdiagnose und Übertherapie. Anschließend fasst er die Ergebnisse der vorliegenden kontrollierten Studien zur PSA-Früherkennung und Schätzungen des mit diesem Screeningverfahren verbundenen hohen Anteils überdiagnostizierter (und in der Folge übertherapierter) Fälle an allen Früherkennungsfällen zusammen. Belege für einen Nutzen des PSA-Screenings sind schwach, während schädigende Wirkungen

1 § 25 SGB V in Verbindung mit der Richtlinienkompetenz des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 SGB V: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011; Nr. 34: S. 864.

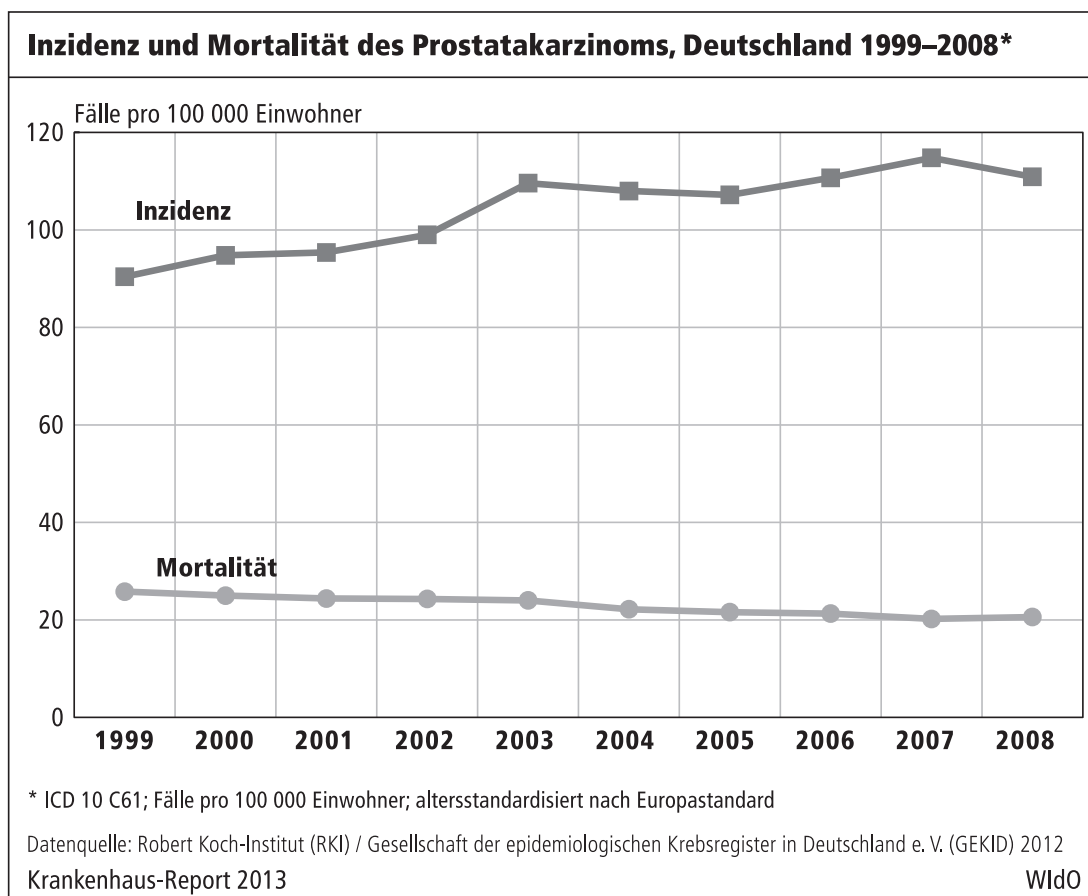
2 „Es gibt keine Belege dafür, dass die Früherkennung mittels PSA-Bestimmung bei Männern ohne konkreten Verdacht auf Prostatakrebs einen Nutzen hat. Insbesondere ist die Frage ungeklärt, ob ein möglicher Vorteil für diejenigen mit heilbaren, behandlungsbedürftigen Frühstadien in einem vernünftigen Verhältnis steht zu dem Nachteil für diejenigen mit nicht behandlungsbedürftigen Frühstadien. Aus der Übersicht aller internationalen Studien ergibt sich derzeit kein Vorteil aus dem PSA-Screening. Im Gegenteil könnte der Schaden größer sein als der Nutzen. Dies liegt vor allem an einer erheblichen Überdiagnostik und risikoreichen Übertherapie.“

gut belegt sind. Die vorliegenden Daten sprechen für sorgfältige Aufklärung und größte Zurückhaltung bei Angebot und Inanspruchnahme einer Leistung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

14.2 Epidemiologische Entwicklung des Prostata-Karzinoms und des PSA-Tests

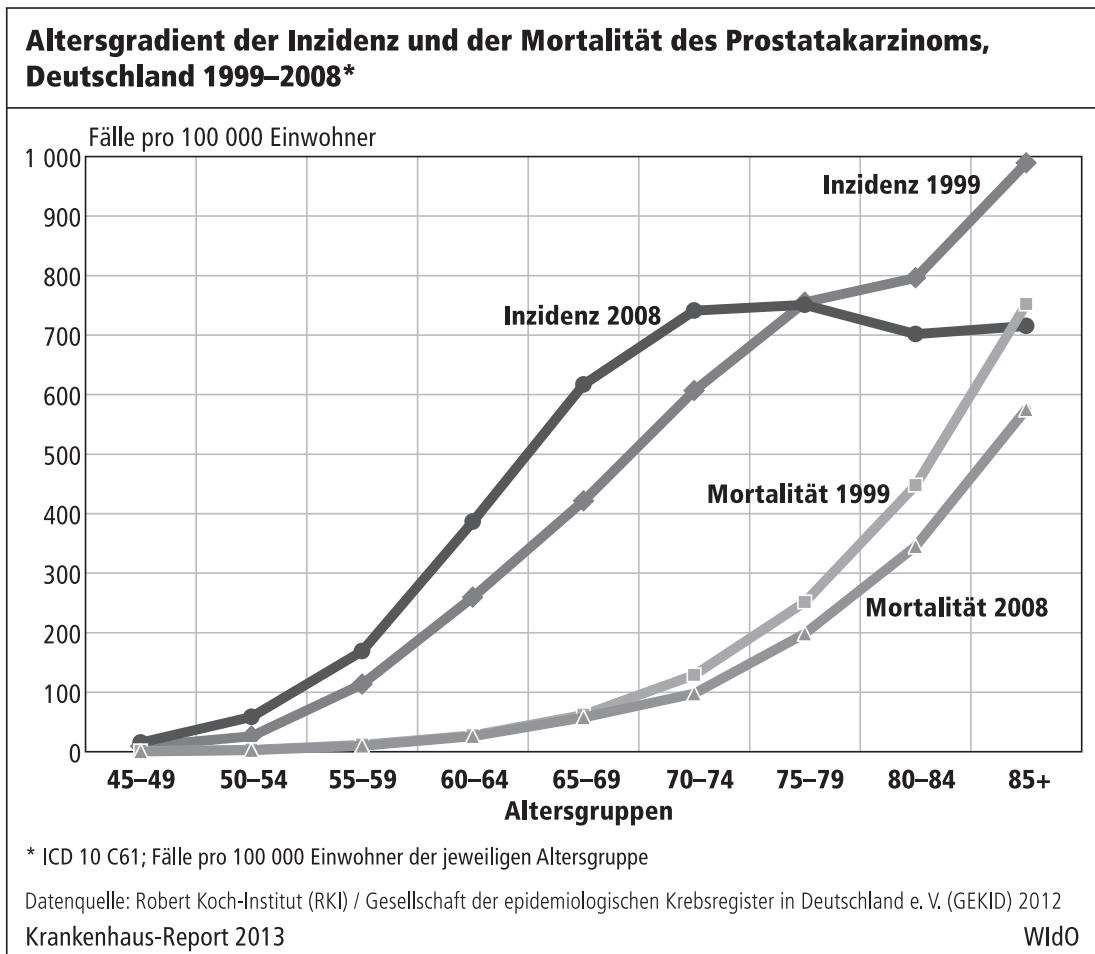
In absoluten Zahlen sind 2008 63 440 Neuerkrankungsfälle des Prostatakarzinoms und 12 134 Sterbefälle ausgewiesen (RKI/GEKID 2012). Steigende Neuerkrankungsziffern (Inzidenz) in Verbindung mit fallender Sterblichkeit (Mortalität) (Abbildung 14–1) sprechen vordergründig für eine Zunahme der Überlebenschancen entdeckter Karzinome. Dieses Muster ist aber nicht einheitlich: Im Krebsregister Schleswig-Holstein z. B. stieg die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms von 1999 bis 2003, von 2004 bis 2009 nahm sie wieder ab – bei kontinuierlich fallender Mortalität (Institut für Krebs epidemiologie e.V., Interaktive Datenbank 2012). Brenner et al. (2005) berechneten aus Daten des Krebsregisters Saarland die relative³ 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Prostatakarzinom bei Fällen

Abbildung 14–1



3 Relative Überlebensraten beziehen die beobachteten Überlebensraten auf die Überlebensraten einer Bevölkerung ähnlicher Alterszusammensetzung und signalisieren so die Exzessmortalität durch den hier interessierenden Krebs.

Abbildung 14–2



aus den Jahren 1990 bis 1992 mit 69,7% (SE 3,2), bei den Fällen der Periode 2000 bis 2002 wurde sie mit 77,9% (SE 2,7) hochgerechnet.

Für die einzelnen Altersgruppen zeigen sich unterschiedliche Entwicklungen. Die Inzidenz ist 1999 bis 2008 in den Altersgruppen unter 75 Jahren gestiegen, nicht dagegen in höheren Altersgruppen. Ein Rückgang der Mortalität zeigt sich ab einem Alter von 65 Jahren (Abbildung 14–2).

Eine differenzierende Zuordnung dieser Entwicklung zu Fortschritten der Therapie, Auswirkungen der Früherkennung oder zunehmender Überdiagnostik lassen diese Daten allerdings nicht zu. Eine positive Familienanamnese ist zwar einer der starken Risikofaktoren für das Prostatakarzinom, doch ist nicht zu erwarten, dass die genetische Konstitution der Bevölkerung sich in wenigen Jahren geändert hat.⁴

Ein PSA-Test wurde der männlichen Bevölkerung in den letzten Jahren zunehmend häufig angeboten. In einer Repräsentativbefragung von GKV-Versicherten ab 18 Jahre (Zok 2010) gaben 2004 1,8% der männlichen Befragten an, dass ihnen der PSA-Test in den vergangenen zwölf Monaten angeboten worden war, 2010 lag dieser Anteil bei 4,1%. Durchgeführt wurde der PSA-Test 2010 bei 3,7% der Be-

4 Ausführlicher zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms siehe RKI/GEKID 2012.

fragten, und zwar bei 0,6 % im Alter bis unter 30 Jahren, 1,1 % im Alter von 30- bis unter 50 Jahren und bei 6,6 % der Befragten ab 50 Jahren.⁵ Rechnet man diese Angaben nur für männliche GKV-Versicherte im Alter zwischen 45 und 74 Jahren⁶ hoch, ergeben sich rund 703 000 PSA-Tests für das Jahr 2010. Wenn davon wie in der ERSPC-Studie (siehe unten) 16,2 % auffällig waren, mussten sich rund 114 000 Männer einer Abklärungsuntersuchung stellen.

14.3 Grundlagen der Früherkennung

Ob frühes Erkennen von (Krebs-)Erkrankungen vorteilhaft ist, muss durch Nachweis expliziter Wirkungen der Krankheitsfrüherkennung gezeigt werden (Giersiepen et al. 2007). Ein wirksames Screening auf Vor- und/oder Frühstadien einer bösartigen Neubildung muss vor allem zu einer Senkung der Sterblichkeit an diesem Krebs führen. Es sollte auch die Gesamtsterblichkeit abnehmen, doch dies ist bei seltenen Zielkrankheiten eine schwer zu erfüllende Forderung. Auf dem Weg zur Mortalitätssenkung muss die Diagnose in Richtung der frühen Stadien vorverlegt werden, um die Zahl der Neuerkrankungen an klinisch fortgeschrittenen invasiven Krebse zu reduzieren.⁷ Wie bei jeder anderen medizinischen Maßnahme muss ein patientenbezogener Nettonutzen durch Verbesserung der Lebensqualität entstehen und auch auf Bevölkerungsebene müssen beeinträchtigende Einflüsse durch falsch-positive Befunde (z. B. unnötige Biopsien bei gesunden Früherkennungsteilnehmern), unberechtigte Entwarnungen (durch falsch-negative Befunde) sowie Überdiagnosen mehr als aufgewogen werden durch eine nachgewiesene Senkung der Krebsmortalität und der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen. Evidenz zu diesen Zielen kann über kontrollierte Studien und über Beobachtungsstudien generiert werden, wobei Erstere im Vergleich zu Letzteren weniger störanfällig sind.

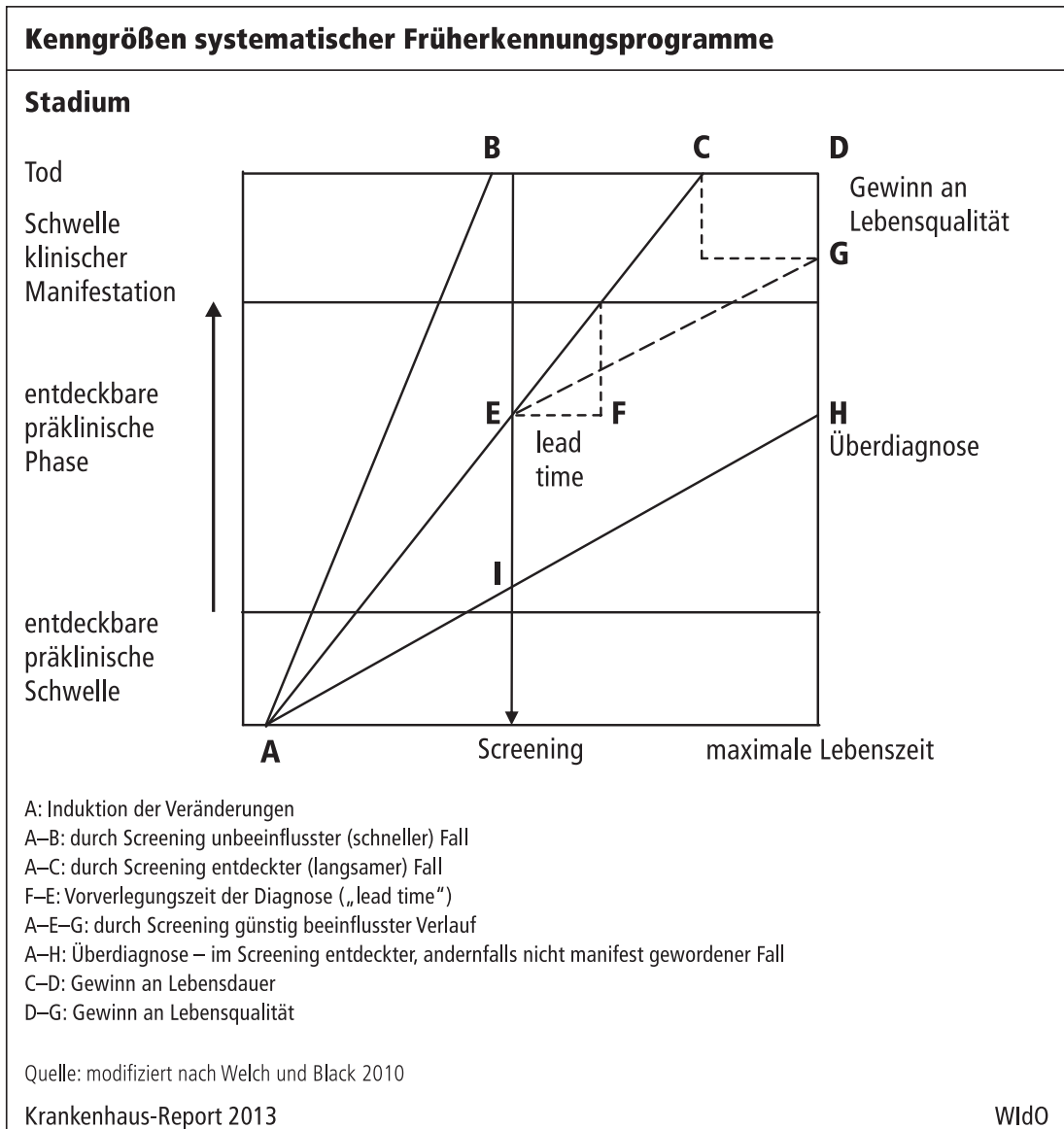
Eine günstige Stadienverteilung von Krebsen, die bei Früherkennungsuntersuchungen entdeckt worden sind, stellt lediglich einen Surrogatparameter für die genannten Ziele dar, weil sich hieraus allein noch kein Nutzen ableiten lässt. Tumoren, die in Früherkennungsprogrammen entdeckt werden, sind durch eine systematisch vorgezogene Diagnose gekennzeichnet. Dadurch wird die Überlebenszeit ab Diagnose als unmittelbarer Erfolgsparameter für die Früherkennung entwertet. Die Prognose von im Screening erkannten Fällen unterscheidet sich zudem durch weitere seit langem beschriebene systematische Fehler von der Prognose der Tumoren

5 Wir danken Dr. G. Leclerque (WIdO) für die Überlassung der zusätzlichen Daten aus dem WIdO-Monitor.

6 Versicherte nach KM6, nachgewiesen beim Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, <http://www.zi.de/cms/projekte/studien/akzeptanz-von-frueherkennungs-untersuchungen/> (3.8.2012).

7 Eine Senkung der Krebsinzidenz durch Früherkennung, die bei der Früherkennung von Vorstufen des Darmkrebses und des Gebärmutterhalskrebses möglich ist, ist dagegen per se ein problematischer Erfolgsindikator, wenn nicht alle entdeckbaren Vorstufen zur ausgeprägten Krankheit fortschreiten (Überdiagnose von Vorstufen) und auch frühe Krebsstadien noch mit gutem Erfolg behandelt werden können.

Abbildung 14–3



bei Nichtteilnehmern (z. B. Zelen und Feinleib 1969; Feinleib und Zelen 1969; Cole und Morrison 1980; Black und Ling 1990; Kramer und Coswell 2009). In Abbildung 14–3 sind sie schematisch zusammengestellt.

Die Abbildung zeigt auf der X-Achse die Zeit, auf der Y-Achse die Krebsentwicklung bis zum Tod am Krebs mit den beiden Schwellen „klinische Manifestation“ und „Entdeckbarkeit durch den Früherkennungstest“⁸. Zwischen den beiden Schwellen liegt die entdeckbare präklinische Phase, in der ein Früherkennungstest bei klinisch noch symptomlosen Personen Krebse erkennen kann, wenn auch nicht mit Sicherheit (Sensitivität < 1) und um den Preis falsch positiver Fälle (Spezifität

⁸ Streng genommen sind die beiden Schwellen keine „Linien“, sondern empirische Verteilungen zunehmender Erkennbarkeit. Von dieser Verallgemeinerung wird im Interesse der Veranschaulichung hier Abstand genommen.

< 1). Zum Zeitpunkt A⁹ entstehe eine Gruppe von Krebsen, die durch eine Verteilung unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeiten gekennzeichnet ist. Der Wachstumspfad (A–B) zeigt einen schnell wachsenden Krebs mit einer nur kurzen Verweildauer in der entdeckbaren präklinischen Phase, der schon vor dem Zeitpunkt der ersten Früherkennungsmaßnahme die klinische Manifestationsschwelle überschritten hat. Der langsamer wachsende Fall (A–C) wird zum Zeitpunkt E in der entdeckbaren präklinischen Phase durch eine Früherkennungsuntersuchung entdeckt. Seine Diagnose wird um die Zeit (F–E) vorverlegt (*lead time*). Einen Gewinn an Lebenszeit oder Lebensqualität erreicht dieser bisher symptomlose Patient nur dann, wenn die folgende Frühintervention seine Prognose richtunggebend verbessert, z. B. in den günstigeren Verlauf (E–G). Dann gewinnt er Lebenszeit (D–C) und Lebensqualität (D–G)¹⁰. Der Fall mit dem Verlauf (A–H) ist zwar technisch in der präklinischen Phase entdeckt worden (I), er wäre aber ohne Früherkennungsmaßnahme zu Lebzeiten des Individuums nicht manifest geworden. Es handelt sich um einen „überdiagnostizierten“ (und in der Folge „übertherapierten“) Fall¹¹.

Als Gruppe haben Fälle, die per Früherkennung entdeckt werden, wegen ihrer im Schnitt geringeren Wachstumsgeschwindigkeit aus biologischen Gründen mit großer Wahrscheinlichkeit auch dann eine bessere Prognose als klinisch entdeckte Fälle oder Fälle einer Kontrollgruppe, wenn die Frühintervention netto gar keinen Nutzen stiftet. Das ist Folge eines systematischen Selektionseffekts: Fälle mit einem langsamen Wachstum haben eine lange Verweildauer in der entdeckbaren präklinischen Phase und damit eine bessere Chance, im Screening entdeckt zu werden, als schnell wachsende Fälle (Verweildauerfehler, *length biased sampling*). Bei periodisch wiederholten Früherkennungsuntersuchungen führt dieser Effekt dazu, dass immer wieder bevorzugt langsam wachsende Fälle in der entdeckbaren präklinischen Phase im Screening erfasst werden, während Fälle mit kürzerer Verweildauer eher als „Intervallfälle“ zwischen den Screeninguntersuchungen klinisch auffällig werden und schon wegen ihrer höheren Wachstumsgeschwindigkeit eine schlechtere Prognose zeigen.

Das Problem der Überdiagnose stellt eine besondere Herausforderung für die Aufklärung von Früherkennungsteilnehmern und für die Erfolgsbewertung von Früherkennungsprogrammen dar (Welch und Black 2010). Nach klinisch-patholo-

9 Streng genommen handelt es sich nicht um einen *Zeitpunkt*, sondern um eine Verteilung von Tumorinduktionszeiten.

10 Von der gewonnenen Lebensqualität muss die durch die vorgezogene Entdeckung und Behandlung verlorene Lebensqualität abgezogen werden. 69 % der befragten amerikanischen Ärzte und 79 % der deutschen Ärzte gehen fälschlicherweise davon aus, dass eine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate eine Minderung der Mortalität bedeute, haben also den *lead time bias* nicht verstanden (Wegwarth et al. 2012).

11 Fälle, die ohne Früherkennungsmaßnahme zu Lebzeiten des Versicherten nicht manifest geworden wären oder nicht zu einem wesentlichen Schaden für den Patienten geführt hätten (Überdiagnosen), sind nicht zu verwechseln mit falsch positiv diagnostizierten Fällen, d. h. fälschlich als maligne etikettierte Fälle. Überdiagnosen und Übertherapie im hier gemeinten engeren Sinn sind zu unterscheiden von Überversorgung im weiteren Sinne – wie dem Einsatz von Leistungen ohne oder mit sehr geringem Nutzen für den Patienten, unnötigen Wiederholungsuntersuchungen, Absenken von Grenzwerten für die Behandlungsbedürftigkeit ohne entsprechende Nutzenzunahme oder eine Erweiterung von Krankheitskonzepten (Medikalisierung, Disease Mongering).

gischen Kriterien kann ein überdiagnostizierter Fall (A–H) nicht von anderen im Screening entdeckten Fällen unterschieden werden. Das Problem kann erst auf epidemiologischer Ebene erkannt und quantifiziert werden.¹² Auf jeden Fall ist die kumulative Inzidenz in der gescreenten Gruppe relativ zu einer Vergleichsgruppe („vorgezogene Fälle“) kein guter Anhalt für den Nutzen eines Screeningprogramms, auch nicht die Prognose der im Screening entdeckten Fälle im Vergleich zu Intervallfällen oder im Vergleich zu Fällen bei Nichtteilnehmern am Screening.

Ein Versicherter, der eine Früherkennung erwägt, muss zwingend nicht nur über eventuell notwendige Abklärungsmaßnahmen und über das Risiko falsch positiver Befunde aufgeklärt werden, sondern auch über das Risiko einer Überdiagnose. Denn Früherkennung richtet sich an beschwerdefreie Personen, denen ein medizinischer Nutzen versprochen wird. Das Ausmaß der Überdiagnose ist von der Altersverteilung und Wachstumsgeschwindigkeit der Zielkrankheit und nicht zuletzt von der Intensität konkurrierender Todesursachen abhängig, in einem erweiterten Sinn auch vom Auftreten gravierender Komorbidität, d. h. von Krankheiten, die die Lebensqualität des (beim Prostatakarzinom oft älteren) Betroffenen stärker bestimmen als dies die unbeeinflusste Zielkrankheit der Früherkennung getan hätte (z. B. eine Herzinsuffizienz in hohen Stadien). Deswegen ist das Problem der Überdiagnose, das den bevölkerungsbezogenen Nettoeffekt auch anderer Früherkennungsmaßnahmen reduziert, beim Prostatakarzinom besonders bedeutsam.¹³

Weitere unerwünschte Wirkungen eines Screeningprogramms sind körperliche Beschwerden, seelische Belastung bis zur psychischen Morbidität und zusätzliche Kosten im Gesundheitswesen. Besonders nach invasiven Maßnahmen wie Biopsien können soziale und somatische Folgen entstehen. Aus methodischer Sicht sind unerwünschte Wirkungen eines Screeningprogramms vor allem ein Problem der Spezifität des Früherkennungstests. Unspezifität führt zu falsch positiv etikettierten Fällen. Das Vorkommen von unerwünschten Wirkungen verlangt nach einer grundsätzlich nicht-aggressiven diagnostischen und auch frühtherapeutischen Strategie. Manchmal dagegen werden aggressive Diagnostik und Frühintervention als notwendige Voraussetzung für eine erfolgreiche Früherkennung angesehen.

Wegen der genannten Probleme – imperfekte Sensitivität und Spezifität, Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts, Verweildauerfehler, Etikettierung falsch positiver Fälle, Überdiagnose – und dem noch hinzutretenden Problem einer Selbstselektion der Teilnehmer in das Früherkennungsprogramm (healthy screenee bias) sind Früherkennungsstrategien nur im Rahmen kontrollierter Studien mit ausreichend großer Beteiligung der Zielbevölkerung und möglichst geringer Kontamination der Kontrollbevölkerung durch die zu prüfende Früherkennungsmaßnahme einwandfrei zu bewerten.¹⁴

12 In diesem Aspekt ist es z. B. dem Problem der strahleninduzierten Mammakarzinome durch mammographische Früherkennung ähnlich.

13 Dazu auch die polemisch vertretene These Hackethals vom Prostatakarzinom als „Haustierkrebs“, z. B. in Hackethal J. Keine Angst vor Krebs. Wien: Molden 1978.

14 Siehe die ältere Arbeit von Robra (1993) für eine vertiefte Darlegung der Früherkennungstheorie mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

14.4 Studien und Modelle

Ein erhöhter PSA-Wert zeigt bereits 18 bis 25 Jahre im Voraus ein erhöhtes Risiko an, dass ein Prostatakarzinom diagnostiziert werden wird (Lilja et al. 2007). Man hat versucht, durch Wahl des Grenzwertes, durch wiederholte Bestimmungen des Markers oder durch Verfeinerungen der Bestimmungsmethode Sensitivität und Spezifität des Verfahrens zu verbessern (Ellison et al. 2002; Catalona et al. 2012; Catalona und Loeb 2010). Aus den zuvor genannten Gründen lässt sich die Wirksamkeit eines systematischen Früherkennungsprogramms aber sinnvoll nur am Parameter der Mortalitäts-senkung gegenüber einer ungescreenten Kontrollpopulation beurteilen.

Vier kontrollierte Früherkennungsstudien haben Mortalitätsergebnisse des PSA-Screenings publiziert. Zwei davon, auf die sich das Votum der USPSTF wesentlich stützt, sind in Tabelle 14–1 zusammengefasst (PLCO: Andriole et al. 2009; ERSPC: Schröder et al. 2009). An der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) kooperierten Arbeitsgruppen aus sieben Ländern. Eingeladen waren Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren zur Teilnahme an PSA-Tests im Abstand von vier Jahren. Das Intervall war in Abhängigkeit von der vermuteten *lead time* gewählt, seine Länge erscheint grundsätzlich geeignet, um unerwünschte Screeningwirkungen gering zu halten. Der multizentrische US-amerikanische Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial rekrutierte Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren, denen jährlich Früherkennungstests angeboten wurden – sechs Jahre lang PSA-Tests und vier Jahre lang rektale digitale Untersuchungen.

Die PLCO-Studie findet also in der Interventionsgruppe nicht nur eine um 22 % erhöhte Inzidenz des Prostatakarzinoms, sondern auch ein – nicht signifikant – erhöhtes Mortalitätsrisiko, jedenfalls keine Reduktion der Sterblichkeit an Prostatakarzinom.

Die ERSPC dagegen findet eine um den Faktor 1,66 erhöhte Inzidenz in Verbindung mit einer um 15 %¹⁵ reduzierten Mortalität. Die Autoren räumen ein hohes Risiko der Überdiagnose ein. Insgesamt waren 16,2 % aller PSA-Tests auffällig, 85,8 % aller empfohlenen Biopsien wurden durchgeführt. 75,9 % aller Biopsien (das waren 13 308 Männer) hatten ein gutartiges Ergebnis, d. h. nur ein Viertel der Biopsien führte zu einer Krebsdiagnose – darin enthalten die überdiagnostizierten Fälle. Aus den Angaben zum Anteil der PSA-Positiven an allen Gescreenten und der Entdeckungsrate des Prostatakarzinoms im Screening lässt sich eine Spezifität des PSA-Tests von 0,867 oder 86,7 % schätzen.¹⁶ Das ist sicherlich gering für ein Suchprogramm bei Symptomlosen und viel zu gering für repetitives Testen, bei dem die Falsch-Positivität (hier 0,133 oder 13,3 %) mehrfach wirksam wird.

Inzwischen liegen Mortalitätsergebnisse der ERSPC für zwei weitere Jahre Nachbeobachtungszeit vor (Schröder et al. 2012). Nach elf Jahren beträgt in der Kernaltersgruppe (d. h. 55 bis 69 Jahre bei Einladung) die Inzidenzdifferenz des Prostatakarzinoms 37,1 (34,4–39,9) Fälle pro 10 000 Personenjahre und die relative

15 Die Angabe einer um 20 % reduzierten Mortalität, die in der Zusammenfassung der Studie mitgeteilt wird, bezieht sich nicht auf alle Studienteilnehmer, sondern auf die eingeschränkte „Kernaltersgruppe“ von 55 bis 69 Jahren bei Studienbeginn.

16 Herleitung der Spezifitätsschätzung bei Robra 1993, Abschnitt 2.2.2.1.

Tabelle 14–1

Randomisierte kontrollierte Studien zum Erfolg des PSA-Screenings

Merkmal	Andriole et al. 2009, PLCO, Nachbeobachtungszeit 11,5 Jahre (Median)	Schröder et al. 2009, ERSPC, Nachbeobachtungszeit 9 Jahre (Median)
Beobachtungsjahre in der Interventionsgruppe	254 295	737 397
Beobachtungsjahre in der Kontrollgruppe	253 317	878 547*
Inzidenz des Prostatakarzinoms pro 10 000 Beobachtungsjahre in der Interventionsgruppe	116 (2 820 Krebse)	81,2 (5 990 Krebse)
Inzidenz des Prostatakarzinoms pro 10 000 Beobachtungsjahre in der Kontrollgruppe	95 (2 322 Krebse)	49,0 (4 307 Krebse)
Mortalität durch Prostatakarzinom pro 10 000 Beobachtungsjahre in der Interventionsgruppe	2,0 (50 Todesfälle)	3,5 (261 Todesfälle)
Mortalität durch Prostatakarzinom pro 10 000 Beobachtungsjahre in der Kontrollgruppe	1,7 (44 Todesfälle)	4,1 (363 Todesfälle)
Neuerkrankungsrisiko in der Interventionsgruppe relativ zur Kontrollgruppe	1,22 (95 % CI 1,16 bis 1,29)	1,66
Mortalitätsrisiko in der Interventionsgruppe relativ zur Kontrollgruppe	1,13 (95 % CI 0,75 bis 1,70)	0,85 (95 % CI 0, 73–1,00)
Absolute Mortalitätsreduktion in der Interventionsgruppe	0,3 Todesfälle mehr pro 10 000 Beobachtungsjahre	0,71 Todesfälle weniger pro 1 000 Männer; oder 0,59 Todesfälle weniger pro 10 000 Beobachtungsjahre**
Number Needed to Screen und Number Needed to Treat, um einen spezifischen Todesfall zu vermeiden		Es sind 1 410 Männer zu screenen und 48 zusätzliche Prostatakarzinome zu behandeln, um einen Todesfall an Prostatakarzinom über die Beobachtungszeit zu verhüten

* Schröder et al. 2009, Tabelle 2, damit die Inzidenz pro 10 000 Beobachtungsjahre berechnet

** Die in der Publikation (Schröder et al. 2009) mitgeteilte Größenordnung von 0,71 pro 1 000 Männer betrifft die kumulative Beobachtungszeit. Berechnet aus den Daten ihrer Tabelle 2 beträgt die absolute Mortalitätsreduktion 0,59 Todesfälle pro 10 000 Beobachtungsjahre. Das entspricht 16 882 Männern über ein Jahr in der Studie pro verhüteten Todesfall. 16 881 Männer haben also über ein Jahr keinen Überlebensgewinn.

Krankenhaus-Report 2013

WIdO

Inzidenz 1,63 (1,57–1,69). In der Screeninggruppe starben über die Laufzeit 0,4 % und in der Kontrollgruppe 0,5 % am Prostatakarzinom, anders ausgedrückt starb ein Fall (–1,7 bis –0,4) pro 10 000 Personenjahre weniger. Es sind damit in elf Jahren 37 Personen wegen Prostatakarzinom zusätzlich zu behandeln¹⁷, um einen spezifischen Sterbefall zu vermeiden. Relativ ist das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, in der Screeninggruppe um 21 % geringer als in der Kontrollgruppe; zwei Jahre vorher waren es 20 %.

17 Davon würde etwa die Hälfte überdiagnostiziert, die andere Hälfte diagnostisch vorgezogen sein.

Eine randomisierte kontrollierte Screeningstudie in Göteborg mit Einladung der Interventionsgruppe im Alter von 50 bis 64 Jahren zum PSA-Test alle zwei Jahre berichtet nach 14 Jahren von einer Reduktion des kumulativen Mortalitätsrisikos an Prostatakarzinom von 40 %, absolut von 0,9 % in der Kontrollgruppe auf 0,5 % in der Screeninggruppe. Für 99,6 % der Teilnehmer änderte sich die Vitalprognose also nicht. Die kumulative Inzidenz des Prostatakarzinoms stieg auf 12,7 % in der Screeninggruppe gegenüber 8,2 % in der Kontrollgruppe (hazard ratio 1,64; 95 % CI 1,50–1,80), ein vergleichsweise hoher Wert auch in der Kontrollgruppe (Hugosson et al. 2010). Die Ergebnisse dieser Studie sind zum Teil schon in die ERSPC eingeflossen, stellen also keine ganz unabhängige Evidenz mehr dar. Eine weitere schwedische randomisierte kontrollierte Studie aus Norrköping (Männer im Alter 50 bis 69, Früherkennungsuntersuchungen im Abstand von drei Jahren, zunächst zwei Durchgänge mit digitaler Untersuchung, dann PSA-Screening) zeigte in der Interventionsgruppe ein nicht signifikant höheres relatives Risiko, an Prostatakarzinom zu versterben, als in der Kontrollgruppe (1,16, 95 % CI 0,78 bis 1,73) (Sandblom et al. 2011). Auch Fall-Kontroll-Studien zur Wirksamkeit der Prostatafrüherkennung liegen vor und zeigen keine präventiven Auswirkungen (Otto und Roobol 2006; Concato et al. 2006). Dieses Evaluationsdesign gilt allerdings als störanfällig.

Auch unter der optimistischen Annahme, dass die gesamte zwischen 1986 und 2005 in den USA beobachtete Mortalitätsreduktion des Prostatakarzinoms durch PSA-Screening bedingt sei, errechnen Welch und Albertsen (2009) aus der erheblichen Inzidenzzunahme für jeden vermiedenen Todesfall eine Exzess-Inzidenz von mehr als 20 Fällen. Modellrechnungen zum Problem der Überdiagnose beim PSA-Screening ergeben ja nach Daten und Modell eine durchschnittliche *lead time* von 5,4 bis 7,9 Jahren und einen Anteil der überdiagnostizierten Fälle an allen im Screening entdeckten Fällen von 23 % bis 66 % (Draisma et al. 2009). Pashayan et al. 2006 schätzten mit Hilfe eines Krebsregisters, dass je nach unterstellter *lead time* (5 bis 10 Jahre) zwischen 48 und 98 % aller durch PSA entdeckten Prostatakarzinome eine Überdiagnose darstellen.¹⁸ Die Deutsche Gesellschaft für Urologie geht auf Basis der zusammengefassten Daten der vorliegenden randomisierten Studien davon aus, „dass auf 35 zum Screening eingeladene Männer eine Überbehandlung kommt (95 % Konfidenzintervall: 33 bis 38 Männer). Unter den durch Screening entdeckten ... und behandelten Tumoren wird ca. jeder zweite unnötig behandelt.“ (Leitlinienprogramm 2011, S. 34)

14.5 Diskussion

Die U.S. Preventive Services Task Force kommt aufgrund der Evidenz zu einer Empfehlung gegen den Einsatz des PSA als Screening-Methode auf Prostatakarzinome (Moyer et al. 2012): Die Mortalitätssenkung sei auch in der optimalen Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren bestenfalls sehr gering und der Nutzen überwiege nicht

¹⁸ Siehe auch Welch und Black 2010, die beim Prostata-Screening von 60 % Überdiagnose ausgehen, und Finne et al. 2010, die für die ERSPC-Zentren Vorverlegungszeiten von 4 bis 8 Jahren ermittelten.

die schädigenden Wirkungen (*harm*). Einwände gegen diese Schlussfolgerung, z. B. dass die Nachbeobachtungszeit noch nicht ausreichend sei (Catalona et al. 2012), sprechen höchstens für weitere Forschung, da die schädigenden Wirkungen gut belegt, während Evidenz für den Nutzen schwach ist (Brawley 2012).¹⁹

Wenn – wie allgemein angenommen wird – das PSA-Screening wirksamer sein müsste als die rektale digitale Untersuchung, werfen die Ergebnisse der kontrollierten PSA-Studien auch ein Licht auf die unzureichende Testgüte und den beschränkten Nutzen der rektalen digitalen Untersuchung als Früherkennungsverfahren.

Überdiagnose ist ein bekanntes Problem von Früherkennungsverfahren auf Krebs (Schilling et al. 2002; Bach et al. 2007; Elmore und Fletcher 2012; Duffy et al. 2010; Jørgensen und Gøtzsche 2009; Jørgensen et al. 2011; Kalager et al. 2012) und darüber hinaus (Welch und Gilbert 2010; Welch et al. 2011; McEvoy et al. 2011; Moynihan et al. 2012). Allgemein gilt: Ist durch ungezieltes Testen erst einmal ein auffälliger Befund entstanden, folgt fast zwangsläufig eine Kaskade weiterer Untersuchungen, um die hervorgerufene Auffälligkeit zu klären oder wenigstens „aufzuarbeiten“ (Mold und Stein 1986; Ober 1987).

Abwarten nach der Früherkennung spricht gegen eine Vorverlegung der Diagnose durch systematische Früherkennung. Bei lokalisiertem Prostatakarzinom zeigte eine Strategie des Abwartens so gute Ergebnisse wie eine radikale Prostatektomie (Wilt et al. 2012). Bei Männern unter 65 Jahren und Karzinomen, die die Prostatakapsel überschritten haben, reduzierte die radikale Prostatektomie die Sterblichkeit (Bill-Axelsson et al. 2012), doch verlangen die unerwünschten Wirkungen eine gründliche Aufklärung der einzelnen Patienten. Für einen Teil der weniger bedrohlichen Prostatakarzinome empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie das beobachtende Abwarten (*watchful waiting*) bzw. ein verzögertes Vorgehen, das eine kurativ intendierte radikale Behandlung aufschiebt (*active surveillance*) (Leitlinienprogramm 2011, Empfehlungen 5.1 bis 5.12).

Aufklärung über die Optionen des weiteren Vorgehens muss der Patient allerdings schon beim Angebot eines Screening-Tests erhalten, nicht erst bei einem auffälligen Testergebnis. Die Autonomie des Patienten bei medizinischen Entscheidungen ist als ethisches Gebot anerkannt.²⁰ Bezogen auf die Früherkennung von

19 Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie formuliert „Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen. ... Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken. ... Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollen das Bestimmen des PSA und eine digital-rektale Untersuchung als Untersuchungsmethoden empfohlen werden.“ (Leitlinienprogramm 2011, Statements 3.1, 3.2 und 3.3).

20 Dies spiegelt sich programmatisch wider z. B. in der Entschließung der Gesundheitsministerkonferenz der Länder „Patientenrechte in Deutschland heute“ aus dem Jahr 1999, in der Patientencharta „Patientenrechte in Deutschland“ (BMG, BMJ 2002, 2007), in den Gutachten des Sachverständigenrates Gesundheit (SVR 2000/2001, 2003) oder in der Physician Charter (ABIM Foundation 2002).

Krebs ist die informierte und autonome Entscheidung der Patienten für oder gegen die Teilnahme an Krankheitsfrüherkennung in den Zielen 1 und 12a des Nationalen Krebsplans²¹ und zuletzt im Referentenentwurf für ein Krebsplan-Umsetzungsgesetz (Stand 2.7.2012) festgehalten. Patienten müssen demzufolge die Gelegenheit erhalten, eine auf ihrer individuellen Präferenz beruhende Entscheidung zu treffen, die auf wissenschaftlicher Evidenz zu patientenrelevanten Outcomes und auf ihrer persönlichen Nutzen-Schaden-Abwägung beruht.

Besonders im Rahmen einer Aufklärung über Selbstzahlerleistungen (IGeL) muss die komplexe Evidenz zur Prostatafrüherkennung so umfassend und nicht-direktiv vermittelt werden, dass der Versicherte nach seinen Präferenzen und Werten autonom entscheiden kann. In jedem Fall erscheint eine Praxis inakzeptabel, die dadurch gekennzeichnet ist, dass viele Patienten nicht verstehen, worum es bei der Früherkennung geht, Anbieter nicht über das informieren, was die Patienten wissen müssen oder für wichtig erachten, Anbieter Informationen über den Nutzen hervorheben und solche über den Schaden vernachlässigen und das Wissen der Patienten über die Krankheit und die Behandlungsoptionen überschätzen (Wheeler et al. 2011; Malli 2012). Schon die traditionelle, allein auf einem ärztlichen Gespräch beruhende Information ist fragwürdig, denn Patienten mit einer systematischen Einwilligungsaufklärung (*decision aid*) lehnten das Prostata-Screening häufiger ab als solche mit weniger gründlicher Aufklärung (Flood et al. 1996). Das ist häufig bei elektiven Interventionen der Fall (O'Connor et al. 2009).

Aus anderen Zusammenhängen wie etwa der Organspende sind die starken Auswirkungen vorgebahnter Entscheidungen (*default decisions*) bekannt. Wegen der Nutzen-Risiko-Bilanz der Prostatakarzinom-Früherkennung empfehlen Wheeler et al. (2011) hier eine „Opt-in“-Entscheidungsvariante: Der Leistungserbringer verzichtet darauf, aktiv einen PSA-Test anzubieten und die Männer haben die Möglichkeit, den PSA-Test von sich aus nachzufragen (*opt-in*). Dann allerdings sollte eine systematische Entscheidungsaufklärung unter Anwendung einer strukturierten Entscheidungshilfe (*decision aid*) ebenso verpflichtend sein wie eine Woche Bedenkzeit (auch die Partnerin ist betroffen) und eine schriftliche Erklärung des Patienten, aus der hervorgeht, dass er weiß, worauf er sich einlässt. Dieses Konzept würde den Anbietern eine bisher nicht gegebene Zurückhaltung auferlegen und einer fragwürdigen Vermarktung des Tests als Selbstzahlerleistung die Grundlage entziehen. Bei gesichertem Schaden in erheblicher Höhe und fraglichem Nutzen stellt sich sogar die Frage, ob der PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakrebses aus ethischer Sicht der ärztlichen Profession überhaupt durchgeführt werden darf („zuerst nicht schaden“).

Fortschritte der Früherkennung des Prostata-Karzinoms können in Suchverfahren auf genetische Inzidenz- und Progressionsmarker liegen, deren Validität allerdings erst noch geklärt werden muss (Helfand et al. 2011; Little et al. 2012).

Unnötige oder sogar schädigende Leistungen beim Prostatakarzinom und darüber hinaus lassen sich reduzieren, wenn

- Diagnostik nur mit dem Ziel einer belegt wirksamen Therapie unternommen wird

21 <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html> (3.8.2012).

- auf den Versuch einer Früherkennung mit nicht abschließend evaluierten Früherkennungsverfahren außerhalb von gut kontrollierten wissenschaftlichen Studien ganz verzichtet wird; das betrifft derzeit auch das PSA-Screening
- Tests mit hoher Spezifität eingesetzt und an wohldefinierte Gruppen mit hohem Risiko und belegt hoher Erfolgswahrscheinlichkeit der Intervention gerichtet werden
- früh entdeckte Prostata-Karzinome, aber auch andere nicht akut bedrohliche Auffälligkeiten mit der Option einer abwartenden Betreuung und schonenden Behandlung versorgt werden
- die Bevölkerung insgesamt und besonders die potenzielle Zielgruppe des PSA-Tests als IGeL-Leistung fair, umfassend und ergebnisoffen aufgeklärt werden, sodass sie ihre Versichertenautonomie ohne Druck durch die Leistungserbringer ausüben können
- bessere Früherkennungs- und Frühinterventionsmaßnahmen, Risiko- und Prognosemarker entwickelt und evaluiert werden.²²

Literatur

Ablin RJ: The Great Prostate Mistake. NY Times, March 10, 2010.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD, for the PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.

Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953–61.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch V, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, for the SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–17.

Brawley OW. Prostate cancer screening: What we know, don't know, and believe. *Ann Intern Med* 2012; 157: 135–6.

Black WC, Ling A. Is earlier diagnosis really better? The misleading effects of lead time and length biases. *AJR* 1990; 155: 625–30.

Catalona WJ, Loeb S: Prostate cancer screening and determining the appropriate prostate-specific antigen cutoff values. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 265–70.

Catalona WJ, D'Amico AV, Fitzgibbons WF, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Lynch HT, Moul JW, Rendell MS, Walsh PC. What the U.S. Preventive Services Task Force missed in its prostate cancer screening recommendation. *Ann Intern Med* 2012; 157: 137–8.

Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 1263–72.

22 Im Rahmen des Nationalen Krebsplans hat eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe ein Methodenpapier formuliert, das sich mit den Kriterien und Voraussetzungen für eine risikoadaptierte Prävention insbesondere auf der Basis neuer genetischer Risikofaktoren befasst. Siehe Schmutzler et al. 2012. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Zielepapier_zum_Querschnittsthema_Risiko-adaptierte_Krebsfrueherkennung.pdf (22.07.2012).

- Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: A nested case-control study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 38–43
- Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 374–83.
- Duffy, SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, Yen AM, Smith RA. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the breast screening programme in England. *J Med Screen* 2010; 17: 25–30.
- Ellison L, Cheli CD, Bright, S, Veltri RW, Partin AW. Cost-benefit analysis of total, free/total, and complexed prostate-specific antigen for prostate cancer screening. *Urology* 2002; 60 (Suppl 4A): 42–6.
- Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in breast cancer screening: Time to tackle an underappreciated harm. *Ann Intern Med* 2012; 156: 536–7.
- Feinleib M, Zelen M. Some pitfalls in the evaluation of screening programmes. *Arch. environm. Hlth*. 1969; 19: 412–5.
- Finne P, Fallah M, Hakama M, Ciatto S, Hugosson J, de Koning H, Moss S, Nelen V, Auvinen A. Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *European Journal of Cancer* 2010; 46: 3102–8.
- Flood AB, Wennberg JE, Nease RF, Fowler FJ, Ding J, Hynes LM (1996): The importance of patient preference in the decision to screen for prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 432–9.
- Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. Entwicklung, Durchführung und Evaluation von Programmen zur Krebsfrüherkennung. Ein Positionspapier. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Gesundheitswesen* 2007; 101: 43–9.
- Helfand BT, Kan D, Modi P, Catalona WJ: Prostate cancer risk alleles significantly improve disease detection and are associated with aggressive features in patients with a „normal“ Prostate Specific Antigen and digital rectal exam. *Prostate* 2011; 71: 394–402.
- Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family Practice* 1999; 16: 621–6.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 72532.
- Institut für Krebs epidemiologie e. V. (Hrsg). Krebs in Schleswig-Holstein. Lübeck: lfd. Jahrgang und Interaktive Datenbank, 2012.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: Systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009; 339: b2587.
- Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011; 260: 621–7.
- Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: Results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012; 156: 491–9.
- Kramer BS, Coswell JM. Cancer screening: The clash of science and intuition. *Annu Rev Med* 2009; 60: 125–37.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg), Federführende Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register-Nummer (043-022OL), Version 2.0, 1. Aktualisierung 2011.
- Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, Abrahamsson PA, Vickers AJ, Berglund G. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007; 25: 431–6.
- Little J, Wilson B, Carter R, Walker K, Santaguida P, Tomiak E, Beyene J, Raina P. Multigene Panels in Prostate Cancer Risk Assessment. Evidence Report No. 209. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10060-1.) AHRQ Publica-

- tion No.12-E020-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- Malli G. Früherkennung von Prostatakrebs mittels PSA-Test: Ergebnisse aus einer qualitativen Studie zu arztseitigen Barrieren bei der Umsetzung der informierten Entscheidungsfindung in Österreich. Gesundheitswesen Online-Publikation: 2012 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309017>.
- McEvoy JW, Blaha MJ, Nasir K, Yoon YE, Choi EK, Cho IS, Chun EJ, Choi SI, Rivera JJ, Blumenthal RS, Chang HJ. Impact of coronary computed tomographic angiography results on patient and physician behavior in a low-risk population. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1260–8.
- Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (Hrsg): Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Bestimmung. Essen, Stand II/2007. http://www.mds-ev.de/media/pdf/PSA_Screening.pdf (12. Juli 2012).
- Mold JW, Stein HF. Sounding board. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 512–4.
- Moyer VA on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 120–34.
- Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012; 344: e3502. (doi: 10.1136/bmj.e3502).
- Ober KP. Uncle Remus and the cascade effect in clinical medicine. *Brer Rabbit kicks the Tar-Baby*. *Am J Med Qual* 1987; 82: 1009–13.
- O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Darry M, Col NF, Eden KB, Entwistle VA, Fiset V, Holmes-Rovner M, Khangura S, Llwellyn-Thomas H, Rovner D. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No: CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub2.
- Otto SJ, Roobol MJ. Case control studies in evaluating prostate cancer screening: An Overview. *EAU – EBU Update Series* 2006; 4: 219–27.
- Pashayan N, Powles J, Brown C, Duffy SW. Excess cases of prostate cancer and estimated overdiagnosis associated with PSA testing in East Anglia. *Br J Cancer* 2006; 95: 401–5.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8. Ausgabe. Berlin 2012.
- Robra BP. Evaluation des deutschen Krebsfrüherkennungsprogramms – Struktur, Prozeß, Resultate und Entwicklungsperspektiven. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 1993.
- Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011; 342: d1539.
- Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047–53.
- Schnell-Inderst P, Hunger T, Hintringer K, Schwarzer R, Seifert-Klauss V, Gothe H, Wasem J, Siebert U. Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL): Was nutzt den Patienten? *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Schriftenreihe Health Technology Assessment* 2011, Bd. 113.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, for the ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–8.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, for the ERSPC Investigators. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981–90.
- 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. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156: 340–9.

- Welch GH, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986 – 2005. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1325–9.
- Welch GH, Black WC: Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 605–13.
- Welch G, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: Making people sick in pursuit of health*. Boston: Beacon Press 2011.
- Wheeler DC, Szymanski KM, Black A, Nelson DE. Applying strategies from libertarian paternalism to decision making for prostate specific antigen (PSA) screening. *BMC Cancer* 2011; 11: 148.
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Mayer Grob B, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
- Zelen M, Feinleib M. On the theory of screening for chronic diseases. *Biometrika* 1969; 56: 601–14.
- Zok K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis: Ergebnisse einer Repräsentativ-Umfrage. *WIdO-monitor* 2010; 7(2): 1–8.