



VU2020

VU/Screening – Nutzen / Schaden / Chancen

Dr. Herbert Bachler, 13. 03. 2019



EbM

„**Integration** von
individueller klinischer Expertise
mit der
besten verfügbaren externen Evidenz
aus systematischer Forschung
und den
Werten und Erwartungen des Patienten.“



Studiendesigns



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



| Studiendesign | Protokoll | Wirksamkeitsnachweis möglich? |
|--|--|-------------------------------|
| Vergleichende Studien | | |
| Randomisierte, kontrollierte Studie | Teilnehmer werden nach dem Zufallsprinzip entweder der Interventions- oder der Kontrollgruppe (Placebo, aktive Kontrolle etc.) zugeteilt, die Ergebnisse beider Gruppen werden miteinander verglichen. | ja |
| Vergleichende Studie, jedoch nicht randomisiert | Gruppenbildung wie oben, jedoch nicht nach dem Zufallsprinzip (z. B. Zuteilung nach Geburtsdatum, Reihenfolge der stationären Aufnahme etc.). | nein |
| Kohortenstudien | In der Regel prospektive Beobachtung einer definierten Gruppe von Patienten über einen definierten Zeitraum, mit gleichzeitiger (kontemporärer) oder historischer Kontrollgruppe oder ohne Kontrollgruppe. | nein |
| Fallkontrollstudien | Studienteilnehmer mit der zu untersuchenden Erkrankung oder Zielkondition, Kontrollpatienten werden „gematcht“. In der klinischen Forschung seltener angewendeter Studientyp. | nein |
| Studien ohne Vergleich | | |
| Nicht vergleichende Studien, Fallserien, Anwendungsbeobachtungen | Eine Gruppe von Patienten wird über einen Zeitraum beobachtet und Vorher-Nachher-Vergleiche innerhalb dieser Gruppe durchgeführt. | nein |
| Kasuistiken, Katamnesen | Einzelfallanalysen einzelner Patienten oder Krankengeschichten | nein |

- „**Studiendesign**“ = Gesamtheit der Vorgehensweise im Rahmen einer Studie
- Verschiedene Studientypen bilden Therapieeffekte mehr oder weniger zuverlässig ab
- **Goldstandard: RCT**
 - Nicht vollkommen frei von möglichen Irrtümern ABER
 - Deutlicher weniger verzerrende Einflüsse
 - Wirksamkeitsnachweis ist möglich

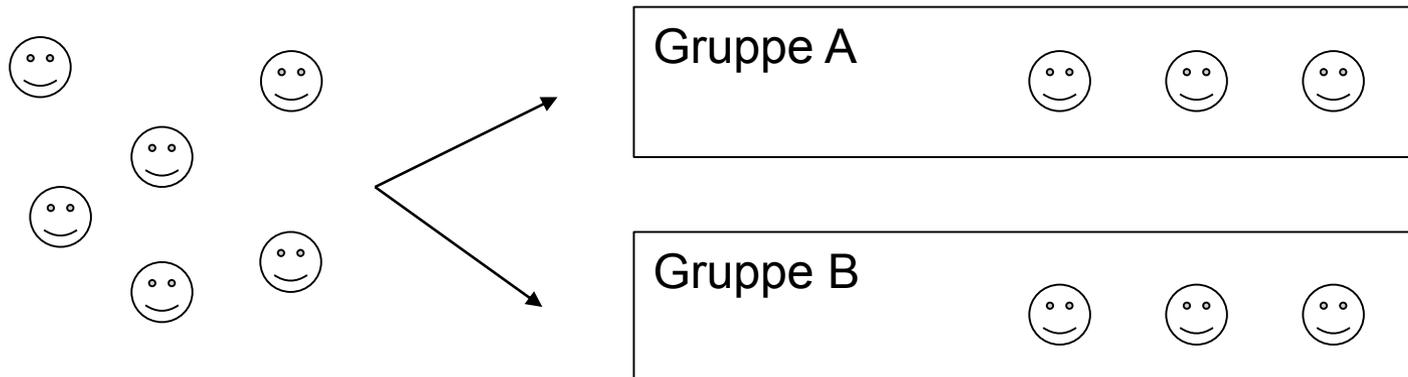


Randomisierte kontrollierte Studie



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Probanden werden **zufällig** in die Behandlungsgruppen verteilt



Ziele:

- Strukturgleichheit der Ausgangsbedingungen (in Bezug auf z.B. Alter, Geschlecht, Charakteristika der Erkrankung)
- Repräsentativität und Vergleichbarkeit erhöhen



Randomisierte **kontrollierte** Studie



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Die zu prüfende Behandlung/ Medikamente/ Intervention wird gegen **eine/ mehrere Kontrollbehandlungen** geprüft

Gruppe A



Gruppe B



Gruppe C



Die Probanden erhalten...

...die zu prüfende Behandlung/
Medikamente/ Intervention

...ein Vergleichpräparat/
Standardtherapie

(„Äquivalenz-/Non-inferiority-Studie“)

...ein Placebo

(„placebokontrollierte Studie“)



Eine randomisierte kontrollierte Studie kann auf drei verschiedene Weisen durchgeführt werden:

offen



Patient **und** Arzt kennen die Gruppeneinteilung

einfach blind



Entweder Patient **oder** Arzt ist über Behandlungsmodus informiert

doppelblind



Weder Patient noch Arzt kennt den Behandlungsmodus

Meist werden Studien **doppelblind** durchgeführt.

Evidenzgrade von Studien

| Stufe | Für Therapie, Prävention, Ätiologie, Nebenwirkungen |
|-------|--|
| 1a | Systematisches Review mit homogenen RCTs |
| 1b | Einzelne RCT (mit engen Konfidenzintervallen) |
| 1c | Sonderfälle |
| 2a | Systematisches Review mit homogenen Kohortenstudien |
| 2b | Einzelne Kohortenstudie oder methodisch schwache RCT (z.B. <80% Nachbeobachtung) |
| 2c | "Outcome"-Forschung, Ökologische Studien |
| 3a | SR mit homogenen Fall-Kontroll-Studien |
| 3b | Einzelne Fall-Kontroll-Studie |
| 4 | Fallserien (+ qualitativ schlechte Kohorten- u. Fall-Kontroll-Studien) |
| 5 | Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Grundlagenmodellen |

RCTs für die höchste Evidenz (EBM)!



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Partizipative Entscheidungsfindung

- Vom traditionell hierarchischen Arzt-Patienten-Gefälle zur partizipativen Entscheidungsfindung (PEF) – Ziel: Erhöhung des Therapieerfolgs
- Da Adhärenz keine rein fremdbestimmte Leistung mehr ist, hat Patient selbst Interesse, sich an Therapieempfehlungen zu halten; Verantwortung nicht einfach an den Arzt abgeschoben
- Voraussetzung: zusätzlich zu umfassender Fachkompetenz spielt Empathie für die Bedürfnisse des Patienten immer größere Rolle



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



- Das Shared Decision Making-Modell zur medizinischen Entscheidungsfindung = Ergebnis der Bürgerrechts- und Konsumentenbewegung in den 1960-er Jahren
- Vom paternalistischen und informativen Modell der Arzt-Patient-Kommunikation ist das SDM-Modell unterscheidbar anhand der drei Bereiche Informationsfluss, Abwägen und Entscheidung



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Gesundheitskompetenz

- Health Literacy – Gesundheitskompetenzen: Fähigkeiten des Einzelnen, im täglichen Leben Entscheidungen zu treffen, die sich positiv auf die Gesundheit auswirken – zu Hause, in der Gesellschaft, am Arbeitsplatz, im Gesundheitssystem, im Markt und auf politischer Ebene
- Lt. Zarcadoolas et al. 2006: „breites Spektrum an Fähigkeiten und Kompetenzen, die Menschen während ihres Lebens entwickeln, um med. Informationen und Konzepten ausfindig zu machen, zur verstehen, zu bewerten und anzuwenden, um informierte Entscheidungen zu treffen, Gesundheitsrisiken zu verringern und Lebensqualität zu steigern“; grundlegende Kompetenz, wissenschaftliche Kompetenz, staatsbürgerliche Kompetenz, kulturelle Kompetenz



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Aufklärungspflicht lt. ÄrzteG

- Arzt muss Patienten über Art und Schwere sowie über die möglichen Gefahren und schädlichen Folgen der Behandlung oder ihrer Unterlassung sowie darüber unterrichten, dass daneben auch noch andere, weniger gefährliche, wenngleich vielleicht länger dauernde Behandlungsmethoden Erfolgsaussichten haben.
- ...
- Folgende Kriterien sind daher bei der Aufklärungsverpflichtung zu beachten:
 - Risikohäufigkeit
 - Dringlichkeit des Eingriffs
 - Persönlichkeitsstruktur des Patienten



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Geschulte Blinde helfen bei Brustkrebsvorsorge

<https://science.orf.at/stories/2965197/> 18. 02. 2019

- **Der Einsatz blinder Frauen zur Brustkrebsvorsorge hat sich einer aktuellen Studie zufolge bewährt. Sie finden ähnlich oft Knoten im Gewebe wie Ärzte und Ärztinnen.**
- Der deutsche Onkologe Michael Lux von der Universitätsklinik Erlangen verbindet mit der von den Patientinnen in der großen Mehrheit positiv empfundenen Untersuchung zudem die Hoffnung, mehr Frauen zur Brustkrebsvorsorge zu animieren.



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Geschulte Blinde helfen bei Brustkrebsvorsorge

- **Diagnostic Accuracy of Breast Medical Tactile Examiners (MTEs): A Prospective Pilot Study**, Lux M.P et al; Breast Care 2019;14:41-47 <https://doi.org/10.1159/000495883>
- The **sensitivities** of CBEs by physicians, MTEs, and both combined were 71, 82, and 89%, respectively.
- The corresponding **specificities** were 55, 45, and 35%.



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Voraussetzung für sinnvolle Früherkennung

- Es gelten die gleichen Voraussetzungen wie für Screeninguntersuchungen in der Primärprävention
 - hohe Sensitivität und Spezifität
 - hoher prädiktiver Wert
 - ausreichend hohe Prävalenz
 - Möglichkeit zur effektiven Therapie



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Screening auf Risikofaktoren

- Voraussetzungen:
 - vorhandene Bedrohung durch den Risikofaktor
 - ausreichend hohe Prävalenz des Risikofaktors (hohe a priori-Wahrscheinlichkeit)
 - Beeinflussbarkeit des Risikofaktors
 - Verhinderung klinischer Ereignisse durch Beeinflussung des Risikofaktors
- Anforderungen an eine Screeninguntersuchung:
 - einfache Handhabung
 - geringe Belastung für den Untersuchten
 - niedrige Kosten
 - hohe diagnostische Treffsicherheit (hoher prädiktiver Wert)



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



- **Early detection oder Lead-time-Bias:** Erkrankungen werden früher entdeckt – dadurch erscheint die Überlebenszeit länger
- **Length of time Bias:** aggressive Erkrankungsverläufe werden vom Screening nicht erfasst
- **Healthy screenee Bias:** Screening-Programm-Teilnehmer leben gesünder
- **Overdiagnosis Bias:** falsch positive Befunde oder Detektion von klinisch stummen Erkrankungen mit guter Prognose



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Die **Sensitivität** eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen.

$SEN = \text{richtig als krank Erkannte} / \text{alle Kranken}$

Die **Spezifität** eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund erkannt werden. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen – also allen Testergebnissen, denen tatsächlich keine Erkrankung zugrunde lag.

$SPE = \text{richtig als gesund Erkannte} / \text{alle Gesunden}$



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



Der **positive prädiktive Wert** oder **positive Vorhersagewert** ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

PPV = Anzahl der richtig positiven / (Anzahl der richtig positiven + Anzahl der falsch positiven)

$$PPV = (SEN \times PRE) / (SEN \times PRE + (1-SPE) \times (1-PRE))$$

Der **negative prädiktive Wert** oder **negative Vorhersagewert** ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von medizinischen Testverfahren. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens *nicht* festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind.

NPV = Anzahl der richtig negativen / (Anzahl der richtig negativen + Anzahl der falsch negativen)

$$NPV = SPE \times (1-PRE) / ((SPE \times (1-PRE) + (1-SEN) \times PRE))$$

mit: SEN=Sensitivität; PRE=Prävalenz; SPE=Spezifität



- IQWiG: „Die Berechnung der Kennzahlen zur brustkrebsspezifischen Mortalität und Überdiagnosen beinhaltet erhebliche Unsicherheiten.“

Primärer **Nutzen** des
Mammographie-Screenings
(Mortalität)

1-2

4,3

7

versus

IQWiG

UK-Panel

EUROSCREEN

Primärer **Schaden** des
Mammographie-Screenings
(Überdiagnosen)

5-7

12,9

4



Die Screening-Empfehlungen variieren!

- Abwägung von Nutzen und Schaden bleibt subjektiv – indem gerettete Leben und Überdiagnosen nicht genormt gegeneinander aufgewogen werden können
- Trotz der ungünstigen Nutzen-Schaden-Bilanz von 1:3 empfiehlt UK Panel: „The Panel concludes that the UK breast screening programmes confer significant benefit and should continue.“
- Auch EUROSCREEN Working Group, U.S. Preventive Services Task Force, die IARC der WHO empfehlen das Screening weiterhin
- Swiss Medical Board hingegen spricht keine Empfehlung für das Mammographie-Screening in der Schweiz mehr aus
- IQWiG gibt keine Bewertung zur Nutzen-Schaden-Bilanz ab



Screening-Empfehlung?

- **Research: *Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study***
BMJ 2017; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5224> (Published 05 December 2017) Cite this as: BMJ 2017;359:j5224
- **Results** The incidence of stage 2-4 breast cancers in women aged 50 or more was 168 per 100 000 in 1989 and 166 per 100 000 in 2012. Screening would be associated with a 5% mortality reduction in scenario 1 and with no influence on mortality in scenario 2. In both scenarios, improved treatments would be associated with 28% reductions in mortality. Overdiagnosis has steadily increased over time with the extension of screening to women aged 70-75 and with the introduction of digital mammography. After deduction of clinical lead time cancers, 32% of cancers found in women invited to screening in 2010-12 and **52% of screen detected cancers would be overdiagnosed.**



Screening-Empfehlung?

- **Participants** Dutch women of all ages, 1989 to 2012.
- **Conclusions** The Dutch mammography screening programme seems to have little impact on the burden of advanced breast cancers, which suggests a marginal effect on breast cancer mortality. About half of screen detected breast cancers would represent overdiagnosis.
- <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5224>



Screening-Empfehlung?

- JAMA Insights, Clinical Update, May 1, 2018
- **Breast Cancer Screening in 2018 Time for Shared Decision Making**
- JAMA. 2018;319(17):1814-1815. doi:10.1001/jama.2018.3388
- In the past 9 years, there has been a major shift in the recommendations for breast cancer screening. Recognizing additional evidence about the harms of mammography, in 2009, the United States Preventive Services Task Force (USPSTF) revised its previous recommendation of annual mammograms for all women beginning at age 40 years and instead recommended biennial mammograms for women **aged 50 to 74** years. The USPSTF recommended against routine screening mammography for women aged 40 to 49 years, stating that the decision to start regular mammography before age 50 years should be an individual one that considers how each patient values specific benefits and harms. The USPSTF reiterated this recommendation in a 2016 update, and other organizations, notably the American Cancer Society in 2015, have joined the USPSTF in recommending less routine use of mammography and a more individualized approach to screening.

Presse

Kampagne zur Brustkrebs-Früherkennung

Gemeinsame Aktion der Bundesfachgruppe Radiologie der Ärztekammer und der Österreichischen Krebshilfe – Ziele: Bewusstsein schärfen - Brustkrebssterblichkeit senken

Weltweit sind rund 42,5 Millionen Frauen von einer Brustkrebserkrankung betroffen, davon über elf Millionen in Europa. In Österreich erkrankt jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs und jährlich werden über 5.500 Neuerkrankungen diagnostiziert. Rund drei Viertel der erkrankten Frauen sind älter als 50 Jahre. Mit einem Anteil von etwa 30 Prozent an allen Tumoren ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und jedes Jahr versterben rund 1.500 Frauen in Österreich an den Folgen einer Brustkrebserkrankung - Brustkrebs ist mit 17 Prozent aller Krebssterbefälle auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen.

Bewusstsein schärfen - Brustkrebssterblichkeit in Österreich senken

Um das Bewusstsein und Wissen über Brustkrebs zu stärken, startet die Bundesfachgruppe Radiologie (BURA) der Österreichischen Ärztekammer (ÖÄK) gemeinsam mit der Österreichischen Krebshilfe heute (10. April) eine neue Imagekampagne zur Brustkrebs-Früherkennung. Klaus Wicke, BURA-Vorsitzender und Mitinitiator der Kampagne: „Wir wollen mit den Maßnahmen der Kampagne die Brustkrebssterblichkeit in Österreich senken. Jede sozialversicherte Frau ab 40 kann alle 24 Monate die Früherkennungsuntersuchung, eine Mammografie, bei den zertifizierten Radiologie-Standorten kostenlos in Anspruch nehmen.“ Kernstück der Kampagne ist die Website meine-brust.at, auf der Frauen über ein eigens entwickeltes Tool einen Überblick über diese Radiologie-Standorte erhalten und nach unterschiedlichen Kriterien den für sie geeignetsten filtern können. „Um Brustkrebserkrankungen möglichst früh zu erkennen sind Vorsorgemaßnahmen unerlässlich. Ein erster Schritt ist die Selbstkontrolle. Die Mammografie ist allerdings die wichtigste Methode. Das wollen wir im Zuge der Kampagne allen Frauen vermitteln und ihnen auch die wichtigste Botschaft mit auf den Weg geben: wird Brustkrebs früh entdeckt, kann Frau sich viel Leid ersparen“, so Naghme Kamaleyan-Schmied, Leiterin des ÖÄK-Referats für Primärversorgung, Sektionsobfrau Allgemeinmedizin der Wiener Ärztekammer und Allgemeinmedizinerin in Wien Floridsdorf, bei der Präsentation der Kampagne.

Zielgruppe: Frauen ab 40

Zielgruppe der Kampagne sind Frauen ab dem 40. Lebensjahr sowie deren VertrauensärztInnen (GynäkologInnen, AllgemeinmedizinerInnen und InternistInnen). Ziele sind neben der Senkung der Brustkrebssterblichkeit, die Mobilisierung und Information der Zielgruppe, die Früherkennung von Brustkrebs in einem nicht-invasiven bzw. metastasenfremden Stadium, die Verbesserung der Heilungschancen sowie die Anwendung schonenderer Therapien, die Erhöhung des Anteils an brusterhaltenden Operationen, die Minimierung von unnötigen medizinischen Eingriffen durch ein standardisiertes und qualitätsgesichertes Abklärungsverfahren. Die Kampagne läuft im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes (BKFP). Alexandra Resch, Fachärztin für Radiologie und Präsidentin der Gesellschaft für Senologie, hofft in Hinblick auf die Prävention durch die Kampagne auf eine höhere Teilnahmequote vor allem bei der Gruppe der 60- bis 69-jährigen Frauen. Resch: „Das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm gewährleistet eine flächendeckende Versorgung mit den neuesten und höchsten Qualitätsstandards – es ist das modernste und ambitionierteste Screeningprogramm Europas.“ Für Doris Kiefhaber, Geschäftsführerin der Österreichischen Krebshilfe, „ist es selbstverständlich, dass wir alle Aktionen rund um diese Kampagne unterstützen und