



Mammographie basierte Brustkrebsfrüherkennung

**Recherche und Aufbereitung von Kennzahlen
für eine informierte Entscheidung**

Impressum:

Medizinische Universität Graz, EBM Review Center

Thema:

Brustkrebsfrüherkennung - Recherche und Aufbereitung von Kennzahlen für eine informierte Entscheidung

Auftraggeber:

Competence Center Integrierte Versorgung
Wiener Gebietskrankenkasse
Wienerbergstraße 15-19
1100 Wien

Kontakt:

Medizinische Universität Graz
EBM Review Center
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
Tel.: +43/316/385-17708
Email: ebm@medunigraz.at
www.medunigraz.at/ebm

Abkürzungsverzeichnis

ARR	Absolute Risiko-Reduktion
BK	Brustkrebs
BK-FE	Brustkrebs-Früherkennung
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CTF	Canadian Task Force
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMBASE	Excerpta Medica Database
HTA	Health Technology Assessment
IBSR	Independent Breast Screening Review
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Heading
NHS	National Health Service
NHS-EED	National Health Service Economic Evaluation Database
NNS	Number needed to screen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risiko-Reduktion
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SR	Systematisches Review
USPSTF	US Preventive Service Task Force

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Ziel der Untersuchung	6
1 Methoden.....	6
1.1 Einschlusskriterien und Zielgrößen	6
1.2 Evidenzbasis.....	7
1.3 Informationsbeschaffung.....	7
1.3.1 Literaturrecherche	7
1.4 Informationsbewertung	8
1.5 Informationssynthese und -analyse	8
2 Ergebnisse	9
2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	9
2.2 Eigenschaften der eingeschlossenen Publikationen	11
2.2.1 Systematische Übersichten.....	11
2.2.2 Repräsentative ausgewählte Literatur	13
2.3 Ergebnisse zu den Kennzahlen.....	17
2.3.1 Brustkrebsinzidenz in Österreich	19
2.3.2 Brustkrebsmortalität	19
2.3.3 Gesamtmortalität	25
2.3.4 Testeigenschaften	27
2.3.5 Überdiagnosen, Übertherapien und Strahlenbelastung	32
3 Vorschläge für die Darstellung in der Broschüre	35
3.1 Darstellung der Kennzahlen in textlicher, tabellarischer und grafischer Form	36
3.2 Anmerkungen zum begrenzten Platzangebot in der Broschüre.....	48
Literatur.....	50
Anhang A: Suchstrategie	52
Anhang B: Inkludierte Volltexte.....	54
Anhang C: Volltext-Ausschlüsse im Zuge der Suche nach systematischen Übersichten	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Systematische Übersichten, bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung.....	9
Abbildung 2 Verlässlichkeit von Mammographiebefunden	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur	10
Tabelle 2 Studienspiegel: RCTs in den systematischen Übersichten	13
Tabelle 3 Angaben zur Effektivität: Bezugszeiträume und Altersgruppen.....	16
Tabelle 4 Kennzahlen im Überblick.....	17
Tabelle 5 Brustkrebsinzidenz bei Frauen in Österreich	19
Tabelle 6 Brustkrebsmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 10-jähriger Teilnahme	22
Tabelle 7 Brustkrebsmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 20-jähriger Teilnahme	24
Tabelle 8 Kennzahlen - Effekt von Brustkrebs-Screening auf die Brustkrebsmortalität.....	25
Tabelle 9 Gesamtmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 10-jähriger Teilnahme	26
Tabelle 10 Kennzahlen - Effekt von Brustkrebs-Screening auf die Gesamtmortalität.....	27
Tabelle 11 Testeigenschaften Mammographie	29
Tabelle 12 Kennzahlen - Ergebnisse einer Mammographie	31
Tabelle 13 Positiver prädiktiver Wert von auffälligen Befunden	31
Tabelle 14 Überdiagnosen und Übertherapien.....	33
Tabelle 15 Brustkrebsfälle durch Strahlenbelastung.....	34
Tabelle 16 Kennzahlen - Überdiagnosen und strahlenbedingte Brustkrebsfälle	35

Ziel der Untersuchung

Ziel dieses Berichts ist die Darstellung des potenziellen Nutzens und Schadens eines Mammographie basierten Brustkrebs-Früherkennungsprogramms, die es Frauen aller Bildungsniveaus ermöglicht, eine informierte Entscheidung über die Teilnahme an einem Screeningprogramm zu treffen.

1 Methoden

Zur Bestimmung der Effekte eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms im Vergleich zu keinem Früherkennungsprogramm erfolgte eine systematische Suche nach relevanter Sekundärliteratur und Erstellung einer systematischen Zusammenfassung dieser Sekundärliteratur. Primärliteratur zum Mammographie-Screening wurde nicht gesichtet. Zu weiteren Aspekten wie z. B. Testeigenschaften, Überdiagnose, Brustkrebsfälle durch Strahlenbelastung wurde auf ausgewählte Literatur (vorrangig die bereits vom Auftraggeber zur Verfügung gestellte) zurückgegriffen.

1.1 Einschlusskriterien und Zielgrößen

Population

Erwachsenen Frauen ohne bekannten Brustkrebs stellen die relevante Population dar.

Intervention und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war ein auf Mammographie basierendes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm. Die entsprechende Kontrollgruppenintervention war das Fehlen eines entsprechenden Brustkrebs-Früherkennungsprogramms.

Zielgrößen und Parameter

Folgende Ergebnisse und Daten wurden verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Screeningziele ermöglichen:

- a) für den Vergleich Früherkennungsprogramm vs. kein Früherkennungsprogramm
 - Gesamtmortalität
 - Brustkrebspezifische Mortalität (auch dargestellt als NNS)
 - Überdiagnosen (Diagnose eines Brustkrebses, der ohne Screening nie bemerkt worden wäre)
 - Überbehandlung (Behandlung eines Brustkrebses, der ohne Screening nie bemerkt worden wäre)

- b) weitere Zahlen zu Brustkrebs und Parametern von Früherkennungsprogrammen
- Brustkrebsinzidenz (altersstratifiziertes Risiko einer österreichischen Frau an Brustkrebs zu erkranken)
 - auffällige und unauffällige Mammographie-Screeningbefunde
 - falsch-positive und falsch-negative Befunde, Intervallkarzinome, positiv/negativ prädiktiver Wert
 - Zahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle durch Strahlenbelastung der Mammographie

1.2 Evidenzbasis

Für den Vergleich einer Mammographie basierten Brustkrebsfrüherkennung versus keiner solchen Intervention wurden primär systematische Übersichten herangezogen, die auf RCTs basierende Ergebnisse präsentieren. Ergebnisse von Studien oder separaten Analysen die nicht auf RCTs beruhen, wurden nur dann berücksichtigt, wenn aus systematischen Übersichtsarbeiten mit obengenannten Studientypen für eine Fragestellung keine Ergebnisse vorlagen. Zusätzlich wären Ergebnisse aus Nicht-RCTs herangezogen worden, wenn dies sinnvoll für die bessere Charakterisierung der Übertragbarkeit von Ergebnissen auf Österreich gewesen wäre.

RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für Kennzahlen zur Erkrankung oder zur Brustkrebsfrüherkennung, in denen es nicht um einen Vergleich zwischen Früherkennungsprogramm und dem Fehlen eines solchen geht, erfolgte keine Festlegung der Evidenzbasis.

1.3 Informationsbeschaffung

1.3.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanten systematischen Übersichten bzw. Metaanalysen wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE
Datenbanken für systematische Übersichten und HTA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) ▪ Health Technology Assessment Database (HTA)
Suchzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2008 bis aktuell

Zusätzlich zur Recherche in den bibliografischen Datenbanken erfolgte auch eine Handsuche nach systematischen Übersichten, welche neben einer Sichtung der Referenzen relevanter Arbeiten auch eine Freitext-Suche im Internet umfasste.

Seitens des Auftraggebers wurde im Rahmen der Beauftragung weitere, potenziell relevante Literatur übermittelt. Diese wurde vor allem für jene Endpunkte berücksichtigt, die die Testeigenschaften und Schadensaspekte wie Überdiagnosen, -therapie und strahlenbedingte Karzinome beschreiben. Je nach Bedarf wurde diese Literatur durch spezifische Handsuchen im Internet ergänzt.

1.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. einer Meta-Analyse erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex für systematische Übersichten von Oxman und Guyatt^(1,2). Nur systematische Übersichten mit einem Qualitätsindex ≥ 5 wurden als mögliche Datenbasis berücksichtigt.

1.5 Informationssynthese und -analyse

Zunächst wurden die vorab definierten Kennzahlen/Zielgrößen, soweit diese in den identifizierten Systematischen Übersichten und Metaanalysen vorhanden waren, extrahiert und tabellarisch angeführt. Diese wurden durch Angaben aus der repräsentativ ausgewählten Literatur ergänzt.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Auswahl jener Kennzahlen, die für die Charakterisierung des geplanten Screeningprogramms am besten anwendbar bzw. adaptierbar waren. Diese Auswahl wird jeweils begründet. Die ausgewählten Kennzahlen werden in Textform beschrieben und graphisch aufbereitet.

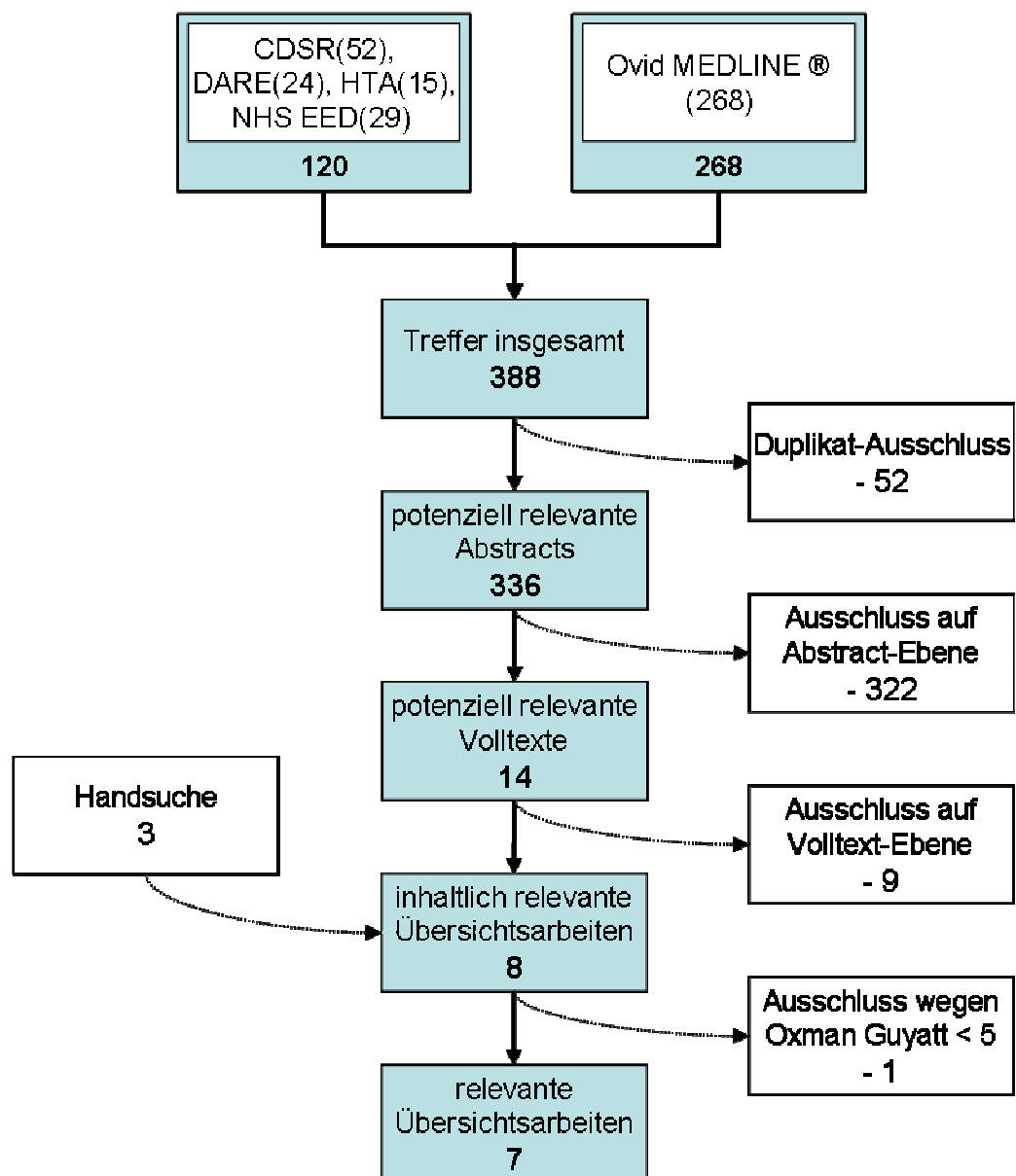
2 Ergebnisse

2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Recherche nach systematischen Übersichten und Meta-Analysen wurde unter Verwendung der Ovid-Suchmaske in MEDLINE® sowie in den Cochrane-Datenbanken (CDSR, DARE, HTA, NHS-EED) durchgeführt. Die dabei verwendeten Begriffe und damit erzielten Treffer sind im Detail im Anhang A aufgeführt.

Im nachfolgenden Flow-Chart sind die Ergebnisse dieser Suche sowie des Abstract- als auch Volltext-Screenings dargestellt.

Abbildung 1 Systematische Übersichten, bibliografische Literaturrecherche und Literatursichtung



Nach Entfernen der Duplikate auf Datenbankebene umfasste der Datensatz 336 Treffer, die für die Sichtung der Titel und Kurzzusammenfassungen (Abstracts) durch 2 Reviewer zur Verfügung standen. Von diesen wurden in der Folge 322 Referenzen als nicht relevant ausgeschlossen, sodass am Ende dieses Schritts 14 potenziell relevante systematische Übersichten übrig blieben.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss dieser 14 Publikationen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung nach Diskussion im Konsens getroffen. 9 Referenzen wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt. Über die zusätzliche Handsuche nach systematischen Übersichten konnten weitere 3 Arbeiten identifiziert werden, sodass insgesamt 8 inhaltlich relevante Übersichten für die Qualitätsbewertung mittels des Oxman-Guyatt-Index zu Verfügung standen. Davon wurde eine Publikation aufgrund eines Scores < 5 ausgeschlossen (Tabelle 1). Die Liste aller ausgeschlossenen Volltexte findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Tabelle 1 Bewertung der allgemeinen methodischen Qualität inhaltlich relevanter Sekundärliteratur

Systematische Übersicht	Oxman-Guyatt-Index	
	Reviewer A	Reviewer B
Eingeschlossen (Index ≥5)		
CTF 2011a ⁽³⁾	6	6
CTF 2011b ⁽⁴⁾		
Gøtzsche 2013 ⁽⁵⁾	7	7
Gøtzsche 2011 ⁽⁶⁾		
Magnus 2011 ⁽⁷⁾	6	6
USPSTF 2009a ⁽⁸⁾	6	6
USPSTF 2009b ⁽⁹⁾		
Ausgeschlossen (Index <5)		
Bastardis-Zakas 2010 ⁽¹⁰⁾	< 5	< 5

Am Ende der Literaturrecherche verblieben somit 4 hochwertige systematische Übersichten (7 Publikationen), die im vorliegenden Bericht für die Endpunkte zur Effektivität von Brustkrebs-Screening berücksichtigt wurden.

Eine Auflistung aller inkludierten systematischen Übersichten und der dazugehörigen Publikationen findet sich in Anhang B.

2.2 Eigenschaften der eingeschlossenen Publikationen

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Eckdaten jener Publikationen, aus deren Angaben sich einzelne oder auch mehrere der im Auftrag benannten Kennzahlen ermitteln ließen, kurz dargestellt.

Wie in Abschnitt 1.2 dargestellt, wurde für die Beurteilung der Effektivität von BK-FE ausschließlich Literatur in Betracht gezogen, die Ergebnisse aus RCTs enthält (in erster Linie systematische Übersichten). Für die Kennzahlen zu den Testeigenschaften und potenziellen Schadensaspekten der BK-FE wurden vor allem auch Arbeiten mit Daten aus Registern und Kohortenstudien berücksichtigt.

Im darauf folgenden Abschnitt 2.3 "Ergebnisse zu den Kennzahlen" werden zunächst die verfügbaren Zahlen aus den einzelnen Publikationen extrahiert und tabellarisch untereinander aufgelistet. Welche Publikationen letztlich hergezogen wurden, um die jeweiligen Kennzahlen für das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm zu ermitteln, wird bei den einzelnen Kennzahlen beschrieben und begründet.

2.2.1 Systematische Übersichten

CTF 2011 (Canadian Task Force) ^(3,4)

In die Metaanalysen zur Effektivität von Brustkrebsfrüherkennung wurden, je nach Altersgruppen unterschiedlich viele RCTs eingeschlossen (Tabelle 2). Die Ergebnisse werden getrennt für Frauen im Alter von 40 bis 49 (8 RCTs), 50 bis 59 (7 RCTs), 60 bis 69 (5 RCTs) und 70 bis 74 Jahren (2 RCTs) berichtet. Für Frauen bis 69 Jahre ergaben die Metaanalysen für alle Altersgruppen eine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität in den Interventionsgruppen. Obwohl dies für Frauen im Alter von ≥ 70 Jahren nicht der Fall war, empfehlen die Autoren das Mammographie-Screening auch für diese Altersgruppe.

Angaben zur Gesamtmortalität waren nur für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren vorhanden. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen gefunden werden. Für die Gruppe der 40- bis 49-jährigen Frauen wurden zwei Studien in die Analysen eingeschlossen. Die Angaben für Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren beruhen auf den Ergebnissen einer Studie.

Die Angaben zu den Testeigenschaften der Mammographie und zur Rate an Überdiagnosen stammen überwiegend aus Analysen von Krebsregisterdaten und Beobachtungsstudien.

USPSTF 2009 (US Preventive Services Task Force) ^(8,9)

Auch in die Metaanalysen der USPSTF zum Effekt von Brustkrebs-Screening mittels Mammographie auf die Brustkrebsmortalität wurden nur RCTs eingeschlossen (Tabelle 2).

Ergebnisse werden für die Altersgruppen 40 bis 49 Jahre (beruhend auf 8 RCTs) und 50 bis 59 Jahre (beruhend auf 6 RCTs) und 60 bis 69 Jahre (beruhend auf 2 RCTs) berichtet. Für Frauen im Alter von ≥ 70 Jahren lagen nach Meinung der Autoren keine ausreichenden Daten vor, um Metaanalysen durchzuführen.

Zur Gesamtmortalität finden sich keine Angaben.

Die Angaben zu den Testeigenschaften der Mammographie und zur Rate an Überdiagnosen stammen überwiegend aus Analysen von Krebsregisterdaten und Beobachtungsstudien. Zur Bestimmung der Überdiagnosen wurden auch die Ergebnisse aus RCTs herangezogen, vor allem von Studien, in denen nach Studienende in der Kontrollgruppe kein Screening eingeführt wurde.

Gøtzsche 2013 ^(5,6)

Ziel dieses Cochrane Reviews war es, die Effekte von Mammographie basierendem Brustkrebs-Screening auf die Brustkrebsmortalität und Gesamtmortalität zu untersuchen.

Angaben hierzu werden für Frauen der Altersgruppen < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre berichtet und beruhen auf Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien. Dabei standen für die Analysen zu Frauen im Alter < 50 Jahre 8, für Frauen ≥ 50 Jahre 7 RCTs zur Verfügung (Tabelle 2, Tabelle 3). Für beide Altersgruppen zeigten die Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit. Wurden die Analysen aber auf jene Studien beschränkt, bei denen von einer validen Randomisierung ausgegangen werden konnte, waren die Effekte für beide Altersgruppen nicht mehr statistisch signifikant.

In die Metaanalysen zur Gesamtmortalität wurden von den Autoren die quasi-randomisierten Studien nicht eingeschlossen, da die Gefahr einer Verzerrung für diesen Endpunkt als zu hoch eingeschätzt wurde. Für beide Altersgruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Frauen der Screening- und Frauen der Kontrollgruppe gefunden werden.

Die Schätzungen zur Überdiagnose beruhen auf verschiedenen Beobachtungsstudien, Analysen von Screeningprogrammen und auf den Ergebnissen der RCTs, in denen nach Studienende in der Kontrollgruppe kein Screening eingeführt wurde. Die Angaben zur Rate an falsch-positiven Mammographiebefunden stammen ebenfalls überwiegend aus Beobachtungsstudien und Analysen von Screeningprogrammen.

Magnus 2011 ⁽⁷⁾

In dieser Übersichtsarbeit wurden nur Metaanalysen zur Effektivität von Mammographie-Screening hinsichtlich der Brustkrebsmortalität für Frauen im Alter von 39 bis 49 Jahren durchgeführt. Hierfür wurden von den in der Suche gefundenen 9 RCTs jene 7 RCTs mit den

höchsten Qualitätsbewertungen herangezogen (Tabelle 2). Die gepoolten Resultate zeigen eine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit bei Frauen in der Screeninggruppe.

Tabelle 2 Studienspiegel: RCTs in den systematischen Übersichten

eingeschlossene RCTs	Systematische Übersichten			
	CTF 2011 ^(3,4)	USPSTF 2009 ^(8,9)	Gøtzsche 2013 ^(5,6)	Magnus 2011 ⁽⁷⁾
HIP 1963 (New York, US)	✓	✓	✓	✓
MMST I 1976 (Malmö, Schweden)	✓	✓	✓	✓
MMST II 1978 (Malmö, Schweden)	✓	✓	✓	✓
Two-County - Kopparberg 1977 (Schweden)	✓	✓	✓	✗
Two-County - Östergötland 1978 (Schweden)	✓	✓	✓	✗
Edinburgh 1978 (UK)	✗	✗	✗	✓
CNBSS 1 1980 (Kanada)	✓	✓	✓	✓
CNBSS 2 1980 (Kanada)	✓	✓	✓	✗
Stockholm 1981 (Schweden)	✓	✓	✓	✓
Göteborg 1982 (Schweden)	✓	✓	✓	✓
Age trial 1991 (UK)	✓	✓	✓	✓

Age Trial: Studie des United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research; CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP RCT: Health Insurance Plan RCT; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial

2.2.2 Repräsentative ausgewählte Literatur

Eine Auflistung der inkludierten repräsentativen ausgewählten Literatur und der jeweiligen Publikationen findet sich in Anhang B.

IBSR 2012 (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening)^(11,12)

Die Angaben zum Effekt eines Mammographie-Früherkennungsprogramms auf die Brustkrebsmortalität beruht auf einer Metaanalyse in die 9 Studien eingeschlossen waren

(Tabelle 2). Aus der so erhaltenen RRR errechneten die Autoren weitergehend, auf Basis der aktuellen Brustkrebsmortalität in Großbritannien, den absoluten Effekt (ARR) des Screenings und die NNS. Die Angaben in der Publikation beziehen sich dabei auf ein 20-jähriges Screening für Frauen beginnend mit dem 50. Lebensjahr.

Zahlen zur Gesamtmortalität werden nicht angegeben, das Panel ermittelte aber die durchschnittliche Lebensverlängerung, mit der eine Frau im Alter von 50 Jahren rechnen kann, wenn sie 20 Jahre am Screening teilnimmt.

Zur Bestimmung der Überdiagnosen wurden RCTs herangezogen, in denen nach Studienende in der Kontrollgruppe kein Screening eingeführt wurde. Die Angaben zu den Testeigenschaften beruhen auf Analysen des bestehenden britischen Screeningprogramms.

Weymayr 2010 ⁽¹³⁾

Hier wurden Kennzahlen zum Screening für das 20-jährige deutsche Screeningprogramm abgeschätzt, zu dem Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren eingeladen werden. Die Kennzahlen zur Effektivität der Brustkrebsfrüherkennung durch Mammographie, zu den Testeigenschaften und Nachteilen von Screeningprogrammen basieren auf einer Zusammenschau von ausgewählten Publikationen (Studien, Metaanalysen, Programmdateien, Modellrechnungen, populäre Aufbereitungen).

Mühlhauser 1999 ⁽¹⁴⁾

Die Daten zur Effektivität von Brustkrebsfrüherkennung beruhen auf den Daten der schwedischen Mammographiestudie, jene zu den Testeigenschaften und Überdiagnosen auf Analysen von Krebsregisterdaten und Beobachtungsstudien. Die Angaben beziehen sich auf Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren.

Keen 2009 ⁽¹⁵⁾

Auf Basis der Daten aus dem Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program (einem Krebsregister der USA) wurde in einer Modellrechnung das aktuelle, um die Effekte der verbesserten Therapiemöglichkeiten bereinigte, absolute Brustkrebstodesrisiko berechnet. Ausgehend davon wurden dann unter Annahme einer 10-, 20- und 30-prozentigen RRR durch das Mammographie-Screening die absoluten Risikoreduktionen und NNS errechnet.

Euroscreen 2012 ^(16,17)

Zur Bestimmung der Testeigenschaften der Mammographie und zur Bestimmung der Häufigkeit von Überdiagnosen wurden Analysen von bestehenden europäischen Screeningprogrammen und Ergebnisse aus Beobachtungsstudien herangezogen.

Törnberg 2010 ⁽¹⁸⁾

Die Autoren haben die Mammographien aus 8 Screeningzentren des European Breast Cancer Screening Networks in 6 Ländern ausgewertet, um die falsch-negativen Befunde zu ermitteln.

Evaluations-Bericht 2012 ⁽¹⁹⁾

Hierbei handelt es sich um die Evaluierungsdaten des deutschen Brustkrebs-Screeningprogramms aus den Jahren 2008 bis 2009.

Heidinger 2012 ⁽²⁰⁾

Zur Bestimmung der Intervallkarzinome haben die Autoren die Ergebnisse des deutschen Mammographie-Screeningprogramms aus den Jahren 2005-2008 aus 23 Screeningzentren in Nordrhein-Westfalen analysiert.

Elmore 1998 ⁽²¹⁾

Die Autoren errechneten die Testeigenschaften der Mammographie auf Basis einer retrospektiven Auswertung einer Kohorte von 40- bis 69-jährigen Frauen in den USA (Versicherte einer Health Maintenance Organization (HMO) in New England).

Bleyer 2012 ⁽²²⁾

Die Autoren analysierten die Daten eines US Krebsregisters (SEER) hinsichtlich der Veränderung der Diagnosehäufigkeit unterschiedlicher Brustkrebsstadien vor und nach Einführung von Screeningprogrammen. Dabei gingen sie von der Überlegung aus, dass bei einem funktionierenden Früherkennungsprogramm die Diagnosen von Frühstadien steigen und gleichzeitig die Diagnosehäufigkeit von Spätstadien sinken müssten. Die Ergebnisse zeigten zwar die erwarteten häufigeren Diagnosen von frühen Krebsstadien, aber auch weitgehend unveränderte Diagnoseraten von Spätstadien. Aus dieser Diskrepanz ermittelten die Autoren die Überdiagnoserate.

Nachfolgende Tabelle enthält alle Arbeiten, deren Informationen zur Beurteilung der Effektivität von BK-FE herangezogen wurden. Insbesondere sind darin auch die Altersgruppen dargestellt, für die in den einzelnen Übersichten jeweils Ergebnisse berichtet werden.

Tabelle 3 Angaben zur Effektivität: Bezugszeiträume und Altersgruppen

	Angaben laut Autoren bezogen auf	
	Zeitraum	Altersgruppen [Jahre]
Systematische Übersichten		
CTF 2011	Follow-up über 11,4 Jahre (median)	40-49, 50-59, 60-69, 70-74 sowie 50-69 und 40-74
USPSTF 2009	Follow-up nur teilweise angegeben (als Bereich)	39-49, 50-59, 60-69, 70-74
Gøtzsche 2013	Follow-up über 7 und 13 Jahre	<50, ≥50, alle
Magnus 2011	Follow-up über 10,7 bis 18 Jahre	39-49
repräsentative ausgewählte Literatur		
IBSR 2012	Screening über 20 Jahre (dreijährlich)	50-70 (UK Screeningprogramm)
Weymayr 2010	Screening über 20 Jahre (zweijährlich)	50-69 (deutsches Screeningprogramm)
Schindele/Mühlhauser	Screening über 10 Jahre	oft 50-60
Keen 2009	Screening über 15 Jahre	40, 45, 50, 55, 60, 65

2.3 Ergebnisse zu den Kennzahlen

Tabelle 4 Kennzahlen im Überblick

	1 Mammographie					10 Jahre (5 Screeningrunden)					20 Jahre (10 Screeningrunden)				
	40-44 Jahre	45-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre	40-44 Jahre	45-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre	40-44 Jahre	45-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre
BK-Erkrankungsrisiko (pro 1000 Frauen)	-	-	-	-	-	17	19	25	31	30	38	46	55	59	-
BK-Tod, RRR	-	-	-	-	-	15%	18%	25%	31%	(32%)	15-18%	18-31%	18-31%	31-(32)%	-
BK-Tod, ARR (pro 1000 Frauen)	-	-	-	-	-	1	1	4	4	(5)	1-3	3-7	3-7	7-(10)	-
BK-Tod, NNS	-	-	-	-	-	1505	762	762	285	(211)	381-753	143-381	143-381	(106)-143	-
BK-Tode mit/ohne Früherkennung ^a	-	-	-	-	-	4 / 5	6 / 7	8 / 12	8 / 12	(10 od. 15) / 15	10 / 11-13	14/ 17-21	14/ 17-21	18 / 25-(28)	-
Gesamt mortalität, RRR	-	-	-	-	-	(3%)	(-6%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt mortalität, ARR	-	-	-	-	-	(1)	(-3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt mortalität, NNS	-	-	-	-	-	(1694)	(-377)	(-377)	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt mortalität mit/ohne Früherkennung ^a	-	-	-	-	-	19 / (20)	47 / (44)	107 / -	107 / -	224 / -	65 / -	149 / -	149 / -	385 / -	-
auffällige Befunde (pro 1000 Frauen)	>48	38-48	38-48	37-40	<37	220	198	197	197	200	-	396	396	397	-
PPW	<11%	11-17%	11-17%	21-24%	>24%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
falsch-positiv (pro 1000 Frauen) ^b	>43	32-43	32-43	29-30	<29	193	164	149	149	150	-	313	313	300	-
unauffällige Befunde (pro 1000 Frauen)	<952	952-962	952-962	960-963	>963	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NPW	>99%	>99%	>99%	>99%	>99%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
"falsch-negativ" (pro 1000 Frauen)	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Überdiagnosen / -behandlung (pro 1000 Frauen)								1-9	1-9	1-9			1-18	1-18	
strahlenbedingte BK-Fälle (pro 1000 Frauen)								0-1	0-1	0-1			0-2	0-2	

NPW: negativ prädiktiver Wert; PPW: positiv prädiktiver Wert
graue Schrift = Abschätzung; () = nicht statistisch signifikantes Ergebnis

- a. berechnet aus den kumulierten Daten zu den Inzidenzen in Österreich (2006-2010), die von der Firma dwh GmbH übermittelt wurden, sowie auf Basis der RR's für die jeweilige Altersgruppe aus der CTF-Publikation. Dabei wurde angenommen, dass opportunistisches Screening denselben Effekt zeigt wie strukturiertes Screening.
- b. In der Euroscreen-Publikation findet sich auch die Angabe, dass das Risiko für falsch-positive Befunde bei 20-jähriger Teilnahme am Screening auf 197/1000 Frauen kumuliert. Die dabei drei gepoolten Screeningprogramme weisen bei den auffälligen und falsch-positiven Befunden jedoch unterdurchschnittliche Zahlen auf, wenn man diese mit den durchschnittlichen Werten für alle darin beschriebenen europäischen Screeningprogrammen vergleicht.

Anmerkung zu den kumulierten Test-Eigenschaften: Da europäische Daten zur Anzahl der auffälligen und falsch-positiven Mammographiebefunde nur für jeweils eine Screeningrunde vorliegen, wurden diese zur Abschätzung der Anzahl der auffälligen und falsch-positiven Befunde bei 10- bzw. 20-jährigem Screening, hochgerechnet. Die so gewonnenen Zahlen stellen lediglich eine Abschätzung der Größenordnungen dar, die es erlaubt diese der Effektivität einer BK-FE gegenüberzustellen. Bei der Hochrechnung wurde wie folgt vorgegangen: Bestimmung der Anzahl von auffälligen bzw. falsch-positiven Befunden für eine 50-, 51-, 52-, ..., 69-jährige Frau (z.B. auffällige Befunde bei einer Frau, die ab dem 58. Lebensjahr über 10 Jahre (5 Runden) gescreent wird: 38 + 37 + 37 + 37 + 40); danach Bildung der durchschnittlichen Anzahl für die relevanten Altersgruppen 40-49, 50-59, 60-69 und 70-75 Jahre. Für Frauen ab 70 wurden die Zahlen für die 65-69-Jährigen herangezogen. Die aus der Euroscreen-Publikation erhältlichen altersspezifischen Daten beziehen sich auf Ergebnisse ab der 2. Screeningrunde. Da in der ersten Screeningrunde sowohl die Zahl der auffälligen als auch der falsch-positiven Befunde höher ist als in den folgenden Screeningrunden führt dies tendenziell zu einer Unterschätzung. Da bei einem Screening über 10 bzw. 20 Jahre aber die erste Runde nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtzahl hat, erscheint der Fehler weitgehend vernachlässigbar. Aus der Publikation von Hofvind⁽²³⁾ ist auch ersichtlich, dass die Zahl der Frauen, die in mehr als einer Runde ein falsch-positives Ergebnis erhält, gering ist.

2.3.1 Brustkrebsinzidenz in Österreich

Die Zahlen zur Brustkrebsinzidenz in Österreich wurden für die Endversion dieses Berichts aus den von der dwh GmbH übermittelten Resultaten übernommen. Diese basieren auf nicht veröffentlichten Daten der Statistik Austria aus den Jahren 2006 bis 2010. Aus diesen wurden die kumulierten Zahlen errechnet. In diesem Zeitraum wurden Mammographie-Untersuchungen bereits auch von Frauen ohne Brustkrebsverdacht im Sinne eines opportunistischen Screenings häufig in Anspruch genommen. Da Screening mit einer erhöhten Diagnoserate verbunden ist, ist anzunehmen, dass die natürliche Brustkrebsinzidenz unter den hier angegebenen Zahlen liegt.

Tabelle 5 Brustkrebsinzidenz bei Frauen in Österreich

Brustkrebsinzidenz bei Frauen in Österreich nach Altersgruppen							
	40-44 Jahre	45-49 Jahre	50-54 Jahre	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre	70-74 Jahre
10 Jahre	17 / 1000	19 / 1000	22 / 1000	27 / 1000	31 / 1000	31 / 1000	30 / 1000
	18 / 1000		25 / 1000		31 / 1000		
20 Jahre	38 / 1000	46 / 1000	52 / 1000	57 / 1000	59 / 1000	60 / 1000	58 / 1000
	42 / 1000		55 / 1000		59 / 1000		

2.3.2 Brustkrebsmortalität

Die verschiedenen Altersgruppen wurden in den einzelnen Übersichtsarbeiten unterschiedlich bzw. unterschiedlich detailliert dargestellt. In den Berichten der Canadian Task Force (CTF) und der US Preventive Services Task Force (USPSTF) finden sich Ergebnisse für die Altersdekaden zwischen 40 und 74 Jahren jeweils getrennt berichtet. Sie sind somit in erster Linie für diesen Bericht relevant. Da der Bericht der CTF aktuellere Daten als jener der USPSTF beinhaltet, stellt dieser Bericht die beste Datengrundlage dar. Eine Darstellung der Effektstärke für die Altersgruppen 40-44 Jahre bzw. 45-49 Jahre liegt nicht vor.

Während die relativen Risiken (RR) zwischen den Arbeiten vergleichbar sind, werden für die Numbers needed to screen (NNS) unterschiedliche Ergebnisse angegeben. Welche Angaben dabei die valideste Abschätzung des tatsächlichen Effekts liefern, ist aktuell nicht sicher entscheidbar. Für den vorliegenden Bericht wurden die in den einzelnen Arbeiten angegebenen NNS und die sich daraus ergebende Anzahl an Frauen, die pro 1000 Frauen hinsichtlich der Brustkrebsmortalität profitieren, standardisiert auf eine 10-jährige Screeningdauer, einander gegenübergestellt (Tabelle 6). Zusätzlich wurde basierend auf den von der dwh GmbH. übermittelten Daten zur Gesamtmortalität und Brustkrebsmortalität von

Frauen in Österreich und unter Heranziehung der von der CTF berichteten relativen Risiko-Reduktion (RRR) der unterschiedlichen Altersgruppen die entsprechenden NNS für Österreich ermittelt. Dabei wurden zwei Varianten unter folgenden Annahmen gerechnet: opportunistisches Screening hat keinen Effekt und opportunistisches Screening ist ebenso effektiv wie strukturiertes Screening. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten geben die Spannweite an, innerhalb derer der tatsächliche zu erwartende Effekt liegt. Die Größenordnungen der absoluten Effekte zeigen zwischen den einzelnen Berichten und vor allem zwischen dem CTF Bericht und den für Österreich berechneten Zahlen eine gute Übereinstimmung.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse des CTF Berichts auf Österreich wurden folgende Überlegungen angestellt:

Aufgrund der nun verfügbaren effektiveren Therapien auch von klinisch manifestem Brustkrebs ist die durch Screening erreichbare Reduktion der Brustkrebs-Sterblichkeit möglicherweise geringer als die in den RCTs gefundene. Eine Anpassung der Effektstärke ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Deshalb werden für diesen Bericht die in den RCTs gefundenen Effektstärken herangezogen.

Die RCTs wurden mehrheitlich in den 1960er bis 1990er Jahren durchgeführt. Seither ist die Brustkrebsinzidenz rückläufig. Deshalb können die NNS und die ARR zur Brustkrebsmortalität, wie sie in den RCTs auftraten, nicht übernommen werden.

Um dem Rechnung zu tragen, wurden der Ermittlung der Effekte pro 1000 Frauen und der NNS die tatsächlichen österreichischen Zahlen zur Brustkrebsmortalität zugrunde gelegt. Dabei wurde jene der oben angeführten Extremannahmen herangezogen, die eher zu einer Überschätzung des Screeningeffekts führt. Durch die Annahme, dass opportunistisches Screening dieselbe Effektivität hat wie strukturiertes Screening und durch die Beibehaltung der Effektstärke aus den RCTs wird so für Österreich ein maximal zu erwartender Effekt geschätzt. Aus der Perspektive der einzelnen Frau, die sich für oder gegen die Teilnahme an der BK-FE entscheiden soll, ändert sich dadurch wenig, da im Wesentlichen die Größenordnung der Effekte gleich bleibt.

Obwohl für Österreich die Zahlen zur Brustkrebsmortalität getrennt für die Altersgruppe der 40-44-jährigen und 45-49-jährigen Frauen ermittelt werden können, kann die NNS dennoch nur für die Altersgruppe 40-49 Jahre angegeben werden, weil das RR aus dem CTF-Bericht nur für diese Gruppe vorliegt.

Resultate zu 20- bzw. 30-jährigem Screening liegen aus den systematischen Übersichten nicht vor. Es ist daher nur eine Abschätzung der Effekte durch Extrapolieren der 10 Jahresresultate möglich.

Die Abschätzung des 20-Jahres-Effekts ist für die Altersgruppen 40-49 Jahre, 50-59 Jahre und 60-69 Jahre (Alter zu Beginn des Screenings) ausreichend gut durch Halbierung der NNS für eine 10-jährige Screeningperiode möglich. Da sich die NNS für die aufeinander folgenden

Lebensdekaden unterscheiden, haben wir folgendes Vorgehen gewählt, wie hier am Beispiel der 50-60-Jährigen angeführt:

- Extrapolation der NNS für 50-59 Jahre auf 20 Jahre (auf 50.-69. Lebensjahr). Dies ergibt eine Unterschätzung des tatsächlichen Effekts, weil dieser in der 2. Dekade höher ist.
- Extrapolation der NNS für 60-69 Jahre (auf 50.-69. Lebensjahr). Dies ergibt eine Überschätzung der tatsächlichen Effekts.

Die so erhaltenen NNS begrenzen die Spannweite, innerhalb derer die tatsächliche NNS liegt.

Diese Abschätzungen wurden vollständigshalber um die Einschätzungen von Weymayr, Mühlhauser, IBSR und Keen ergänzt. Auch hier sind die Größenordnungen der Effekte vergleichbar (Tabelle 7).

Für die Altersgruppe 70-75 Jahre wird diese Berechnung nicht durchgeführt, da hier aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses und aufgrund fehlender Daten zu noch älteren Frauen der potenzielle Fehler zu groß erscheint.

Eine Hochrechnung auf eine 30-jährige Screeningperiode wurde nicht durchgeführt, weil der dabei entstehende, potenzielle Fehler als zu hoch erscheint (auch unter Berücksichtigung der Verzerrungsanfälligkeit der zugrundeliegenden Studien).

Tabelle 6 Brustkrebsmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 10-jähriger Teilnahme

Quelle	RR [95% KI] und NNS, um einen BK-Tod über 10 Jahre zu verhindern					1000 teilnehmende Frauen: Vorteil / kein Vorteil				
	40-44	45-49	50-59	60-69	70-74	40-44	45-49	50-59	60-69	70-74
Systematische Übersichten										
CTF 2011 ^a	0,85 [0,75-0,96] ^b 2108 ^b		0,82 [0,68-0,98] 910	0,69 [0,57-0,83] 432	0,68 [0,45-1,01] (451)	0 / 1000	1 / 999	2 / 998		(2 / 998)
USPSTF 2009 ^c	0,85 [0,75-0,96] ^b 1904 ^b		0,86 [0,75-0,99] 1339	0,68 [0,54-0,87] 377	1,12 [0,73-1,72] -	1 / 999	1 / 999	3 / 997		-
Gøtzsche 2011 ^{d, e}	0,84 [0,73-0,96] ^b 2057 ^b		0,77 [0,69-0,86] 760 ^d			0 / 1000		1 / 999		
Magnus 2011	0,83 [0,72-0,97] ^f 1843 ^f		-	-	-	1 / 999	-	-	-	-
repräsentative ausgewählte Literatur										
IBSR 2012 ^g	-	-	0,80 [0,73 0,89] ^e 470 ^g			-	-	2 / 998		-
Weymayr 2010 ^h	-	-	400			-	-	3 / 997		-
Schindele/Mühlhauser ⁱ	-	-	500		-	-	-	2 / 998		-
Keen 2009 ^j	0,7-0,9 735-3158		0,7-0,9 477-1700		0,7-0,9 392-1275	-	0-1 / 1000-999	1-2 / 999-998	1-3 / 999-997	-
eigene Abschätzung										
Österreich 1 ^k	1770		929	413	(310)	1 / 999	1 / 999	2 / 998		(3 / 997)
Österreich 2 ^k	1505		762	285	(211)	1 / 999	1 / 999	4 / 996		(5 / 995)

NNS: number needed to screen; NNT: number needed to treat; RR: relatives Risiko

fett = direkte Angabe in Publikation; *kursiv* = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen; Zahlen in runder Klammer = nicht signifikantes Ergebnis.

- a. publizierte Zahlen beziehen sich auf 11,4 Jahre mediane Beobachtungsdauer
- b. Angabe für die Altersgruppe 40-49 Jahre
- c. Konkretere Angaben zum Follow-up bzw. zur Zahl der Screeningrunden finden sich nur für die Frauen im Alter 39-49 Jahre. Hier beziehen sich die publizierten Zahlen auf mehrfaches Screening (2-9 Runden) bei 11-20 Jahren Follow-up
- d. Die Autoren sind der Meinung, dass die errechneten relativen Risiken die Effektivität von BK-Screening überschätzen. Sie halten eine relative Risikoreduktion von 15% und eine daraus resultierende NNT von 2000 über 10 Jahre (Altersgruppe 50-69 J) für adäquat
- e. publizierte Zahlen beziehen sich auf ungefähr 13 Jahre Follow-up

- f. Zahlen wurden nur für 39- bis 49-jährige Frauen erhoben und gelten laut Autoren für eine regelmäßige Teilnahme am Screening
- g. publizierte Zahlen werden für Screening über 20 Jahre angegeben
- h. publizierte Zahlen beziehen sich auf 20-jährige Screeningzeit bei 2-jährigen Untersuchungen, wenn Frauen vom 50. bis 70. Lebensjahr teilnehmen (entspricht dem deutschen Screeningprogramm)
- i. publizierte Zahlen beziehen sich auf 10-jährige Teilnahme am Screening mit 5 Mammographien
- j. publizierte Zahlen beziehen sich auf 15-jähriges Screening
- k. berechnet aus den kumulierten Daten zur Inzidenz der BK-Mortalität in Österreich (2006-2010), die von der Firma dwh GmbH übermittelt wurden, sowie auf Basis der RR's für die jeweilige Altersgruppe aus der CTF-Publikation. Dabei wurde angenommen, dass opportunistisches Screening entweder keinen Effekt hat (Österreich 1) oder denselben Effekt zeigt wie strukturiertes Screening (Österreich 2).

Tabelle 7 Brustkrebsmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 20-jähriger Teilnahme

Quelle	NNS, um einen BK-Tod über 20 Jahre zu verhindern			1000 teilnehmende Frauen: Vorteil / kein Vorteil		
	40-49	50-59	60-69	40-49	50-59	60-69
Systematische Übersichten						
CTF 2011^a	<i>455-1054</i>	<i>216 - 455</i>	<i>216 - (226)</i>	<i>1-2 / 999-998</i>	<i>2-5 / 998-995</i>	<i>(4)-5 / (996)-995</i>
USPSTF 2009^b	<i>670-952</i>	<i>189 - 670</i>	<i>189 bzw. n.a.</i>	<i>1 / 999</i>	<i>1-5 / 999-995</i>	<i>5 / 995 bzw. n.a.</i>
Gøtzsche 2011^{c, d}	n.a.	380 ^c		-	3 / 997	
Magnus 2011^e	n.a.	-	-	-	-	-
repräsentative ausgewählte Literatur						
IBSR 2012^f	-	235		-	4 / 996	
Weymayr 2010^g	-	200		-	5 / 995	
Schindele/Mühlhauser^h	-	250	-	-	4 / 996	-
Keen 2009ⁱ	<i>368-1579</i>	<i>239-850</i>	<i>196-638</i>	<i>1-3 / 999-997</i>	<i>1-4 / 999-996</i>	<i>2-5 / 998-995</i>
eigene Abschätzung						
Österreich 2^j	<i>381-753</i>	<i>143-381</i>	<i>(106)-143</i>	<i>1-3 / 999-997</i>	<i>3-7 / 997-993</i>	<i>7-(10) / 993-(990)</i>
<p>fett = direkte Angabe in Publikation; <i>kursiv</i> = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen. n.a. nicht anwendbar; NNT: number needed to treat</p> <p>a. publizierte Zahlen beziehen sich auf 11,4 Jahre mediane Beobachtungsdauer b. Konkretere Angaben zum Follow-up bzw. zur Zahl der Screeningrunden finden sich nur für die Frauen im Alter 39-49 Jahre. Hier beziehen sich die publizierten Zahlen auf mehrfaches Screening (2-9 Runden) bei 11-20 Jahren Follow-up c. Die Autoren sind der Meinung, dass die errechneten relativen Risiken die Effektivität von BK-Screening überschätzen. Sie halten eine relative Risikoreduktion von 15% und eine daraus resultierende NNT von 2000 über 10 Jahre (Altersgruppe 50-69 J) für adäquat. d. publizierte Zahlen beziehen sich auf ungefähr 13 Jahre Follow-up e. Zahlen wurden nur für 39- bis 49-jährige Frauen erhoben und gelten laut Autoren für eine regelmäßige Teilnahme am Screening f. publizierte Zahlen werden für Screening über 20 Jahre angegeben g. publizierte Zahlen beziehen sich auf 20-jährige Screeningzeit bei 2-jährigen Untersuchungen, wenn Frauen vom 50. bis 70. Lebensjahr teilnehmen (entspricht dem deutschen Screeningprogramm) h. publizierte Zahlen beziehen sich auf 10-jährige Teilnahme am Screening mit 5 Mammographien i. publizierte Zahlen beziehen sich auf 15-jähriges Screening j. berechnet aus den kumulierten Daten zur Inzidenz der BK-Mortalität in Österreich (2006-2010) sowie auf Basis der RR's für die jeweilige Altersgruppe aus der CTF-Publikation. Dabei wurde angenommen, dass opportunistisches Screening denselben Effekt zeigt wie strukturiertes Screening.</p>						

Tabelle 8 Kennzahlen - Effekt von Brustkrebs-Screening auf die Brustkrebsmortalität

	NNS, um einen BK-Tod zu verhindern				1000 teilnehmende Frauen: Vorteil / kein Vorteil			
	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre
10 Jahre Screening	1505	762	285	(211)	1 / 999	1 / 999	4 / 996	(5 / 995)
20 Jahre Screening	381-753	143-381	(106)-143	-	1-3 / 999-997	3-7 / 997-993	7-(10) / 993-(990)	-

Zahlen in Klammer = nicht signifikantes Ergebnis

2.3.3 Gesamtmortalität

Für die Gesamtmortalität wurde analog zum Vorgehen bei der Brustkrebsmortalität das Sterberisiko, alterstratifiziert, auf Basis der von der dwh GmbH. übermittelten kumulierten Daten (aus 2006-2010) und den im CTF Bericht angegebenen RR berechnet. Allerdings finden sich Angaben zum Effekt (RR) von BK-FE auf die Gesamtmortalität nur für die Altersgruppen 40-49 und 50-59 Jahre. Angaben für die Altersgruppen 60-69 bzw. 70-74 Jahre fehlen. Diese Altersgruppen werden zwar im Cochrane Review von Gøtzsche in der Gruppe der Frauen über 50 Jahre miterfasst, jedoch nicht gesondert für die einzelnen Altersdekaden dargestellt. Ein Rückschluss auf die Altersgruppen 60-69 bzw. 70-74 Jahre ist daraus nicht möglich.

Aufgrund der nicht signifikanten RR bei den 10-Jahres-Ergebnissen wurde keine Extrapolation auf 20 Jahre durchgeführt.

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass in keiner der Publikationen einen statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität festgestellt wurde. Selbst wenn der Punktschätzer in die eine oder andere Richtung abweicht, kann aufgrund des Konfidenzintervalls daraus nicht gefolgert werden, dass die BK-FE einen Vorteil bzw. bei den 50-59-jährigen Frauen sogar einen nachteiligen Effekt hat.

Tabelle 9 Gesamtmortalität – Effektivität von Brustkrebs-Screening in unterschiedlichen Quellen bei etwa 10-jähriger Teilnahme

Quelle	RR [95% KI] NNS, um einen Tod über 10 Jahre zu verhindern					1000 teilnehmende Frauen: Vorteil / kein Vorteil				
	alle	40-49	50-59	60-69	70-74	alle	40-49	50-59	60-69	70-74
Systematische Übersichten										
CTF 2011^a	-	0,97 [0,91-1,04]^b (2065 ^b)	1,06 [0,96-1,18] (-454)	-	-		(0 / 1000)	(-2 / 998)	-	-
USPSTF 2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gøtzsche 2011^c	-	0,98 [0,92-1,04]^{b,d} (2663 ^{b,d}) 0,99 [0,94; 1,04] ^{b,e} (4756 ^{b,e})	1,00 [0,95-1,04]^d (n.a. ^c) 0,99 [0,96-1,02] ^e (762 ^e)			-	(0 / 1000) (0 / 1000)		(0 / 1000) (1 / 999)	
repräsentative ausgewählte Literatur										
IBSR 2012	-	-	- ^f	-	-	-	-	-	-	-
Weymayr 2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schindele/Mühlhauser	- ^g	-	-	-	-	(0 / 1000)	-	-	-	-
Eigene Berechnung										
Österreich 2^h		(1694)	(-377)	-	-		(1 / 999)	(-3 / 997)	-	-
<p>n.a.: nicht anwendbar fett = direkte Angabe in Publikation; <i>kursiv</i> = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen; Zahlen in runder Klammer = nicht signifikantes Ergebnis.</p> <p>a. publizierte Zahlen beziehen sich auf 11,4 Jahre mediane Beobachtungsdauer b. Angabe für die Altersgruppe 40-49 Jahre c. publizierte Zahlen beziehen sich auf ungefähr 13 Jahre Follow-up d. nur als adäquat eingeschätzte Studien e. eigene Berechnung (mittels Review Manager): gemeinsame Auswertung für adäquat und nicht adäquat randomisierte Studien f. Die Autoren geben lediglich eine Schätzung ab, dass eine Frau, die zum Screening eingeladen wird, im Durchschnitt um 27 Tage länger lebt. g. Innerhalb von 10 Jahren sterben gleich viele Frauen unabhängig davon, ob das Screening angeboten wurde oder nicht. h. berechnet aus den kumulierten Daten zur Inzidenz der Gesamtmortalität in Österreich (2006-2010), die von der Firma dwh GmbH übermittelt wurden, sowie auf Basis der RRs für die jeweilige Altersgruppe aus der CTF-Publikation. Dabei wurde angenommen, dass opportunistisches Screening denselben Effekt zeigt wie strukturiertes Screening.</p>										

Tabelle 10 Kennzahlen - Effekt von Brustkrebs-Screening auf die Gesamtmortalität

	NNS, um einen Tod zu verhindern				1000 teilnehmende Frauen: Vorteil / kein Vorteil			
	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre
10 Jahre Screening	(1694)	(-377)	k.A.	k.A.	(1 / 999)	(-3 / 997)	-	-
k.A.: keine Angabe Zahlen in Klammer = nicht signifikantes Ergebnis								

2.3.4 Testeigenschaften

Bei der Betrachtung der einzelnen Resultate ist auffällig, dass die Raten an positiven Mammographiebefunden und die Zahl der falsch-positiven Befunde in Nordamerika im Vergleich zu europäischen Evaluierungsergebnissen deutlich höher ist. Dies dürfte in der Auslegung dieser Programme auf hohe Sensitivität begründet sein, worauf auch in der Literatur häufig hingewiesen wird. Die Ergebnisse der Evaluierung des deutschen Screeningprogramms, das hinsichtlich seiner Konzeption mit dem geplanten österreichischen Programm vergleichbar ist, decken sich weitgehend mit den von Euroscreen angegebenen Mittelwerten. Die für das deutsche Programm etwas höheren Raten an auffälligen und falsch-positiven Befunden sind in erster Linie darauf zurückzuführen, dass hier noch Ergebnisse aus der ersten Screeningrunde überproportional eingehen. Die Ergebnisse des niederländischen Screeningprogramms, einem Programm, das dezidiert in Richtung hohe Spezifität geplant wurde, zeigen niedrigere Raten an positiven Befunden und falsch-positiven Befunden als der europäische Durchschnitt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die für Europa angegebenen Mittelwerte für die Testeigenschaften der Mammographie auf Österreich übertragen werden können.

Während für Europa Angaben zu den Testeigenschaften für jeweils eine einzelne Mammographie für die Altersgruppen zwischen 50 bis 69 Jahre vorliegen, fehlen diese für 40- bis 49-jährige und über 70-jährige Frauen. Aus den nordamerikanischen Daten kann jedoch geschlossen werden, dass die Rate an auffälligen und falsch-positiven Befunden bei Frauen unter dem 50. Lebensjahr vergleichsweise höher und bei Frauen über dem 70. Lebensjahr geringer ist.

Die Angaben zu "falsch-negativen" Mammographien in den Quellen umfassen tatsächlich falsch-negative Befunde (vorhandener Brustkrebs wurde durch das Testsystem Mammographie und Befunder nicht erkannt) und Intervallkarzinome. Im Hinblick auf die Information von Frauen ist diese Unterscheidung von untergeordneter Bedeutung. Wesentlich erscheint die Angabe, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Frau trotz eines unauffälligen

Mammographie-Befundes dennoch im Zeitraum bis zur nächsten geplanten Screeninguntersuchung eine Brustkrebs-Diagnose erhält.

Da europäische Daten zur Anzahl der auffälligen und falsch-positiven Mammographiebefunde nur für jeweils eine Screeningrunde vorliegen, wurden diese zur Abschätzung der Anzahl der auffälligen und falsch-positiven Befunde bei 10- bzw. 20-jährigen Screening hochgerechnet. Die so gewonnen Zahlen stellen lediglich eine Abschätzung der Größenordnungen dar, die es erlaubt, diese der Effektivität einer BK-FE gegenüberzustellen. Bei der Hochrechnung wurde wie folgt vorgegangen:

- Bestimmung der Anzahl von auffälligen bzw. falsch-positiven Befunden in 5 Screening-Runden für die einzelnen Altersstufen von 50-69 (z.B. auffällige Befunde bei einer Frau, die ab dem 58. Lebensjahr über 10 Jahre (5 Runden) gescreent wird: $38 + 37 + 37 + 37 + 40 = 189$)
- danach Bildung der durchschnittlichen Anzahl für die relevanten Altersgruppen 40-49, 50-59, 60-69 und 70-75 Jahre.

Für Frauen ab 70 wurden die Zahlen für die 65-69-Jährigen herangezogen, für Frauen unter 50 Jahre die Zahlen für die 50-jährigen Frauen. Die aus der Euroscreen-Publikation erhältlichen altersspezifischen Daten beziehen sich auf Ergebnisse ab der 2. Screeningrunde. Da in der ersten Screeningrunde sowohl die Zahl der auffälligen als auch der falsch-positiven Befunde höher ist als in den folgenden Screeningrunden, führt dies tendenziell zu einer Unterschätzung. Da bei einem Screening über 10 bzw. 20 Jahre aber die erste Runde nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtzahl hat, erscheint der Fehler weitgehend vernachlässigbar. Aus der Publikation von Hofvind 2004 ist auch ersichtlich, dass die Zahl der Frauen, die in mehr als einer Runde ein falsch-positives Ergebnis erhält, gering ist.

Tabelle 11 Testeigenschaften Mammographie

Quelle	1 Screeningrunde							kumulierte Ergebnisse						
		auffällig	unauffällig	falsch-pos	falsch-neg ^a	PPW	NPW		auffällig	unauffällig	falsch-pos	falsch-neg	PPW	NPW
Euroscreen 2012 / Törnberg 2010	50-54 ^b	48 / 1000	952 / 1000	43 / 1000	2 / 1000	10,9%	>99%	50-51 ^c	-	-	197 / 1000	-	-	-
	55-59 ^b	38 / 1000	962 / 1000	32 / 1000	2 / 1000	17,1%	>99%	40-49	220 ^d / 1000	-	193 ^d / 1000	-	-	-
	60-64 ^b	37 / 1000	963 / 1000	29 / 1000	2 / 1000	21,3%	>99%	50-59	198 ^d / 1000	-	164 ^d / 1000	-	-	-
	65-69 ^b	40 / 1000	960 / 1000	30 / 1000	2 / 1000	24,4%	>99%	60-69	197 ^d / 1000	-	149 ^d / 1000	-	-	-
	50-69 ^b	40 / 1000	960 / 1000	33 / 1000	2 / 1000	18,6%	>99%	70-74	200 ^d / 1000	-	150 ^d / 1000	-	-	-
Evaluations-B. 2012 / Heidinger 2012	alle ^e	54 / 1000	946 / 1000	46 / 1000	2 / 1000	14,8%	>99%		-	-	-	-	-	-
IBSR^f	50-70	41 / 1000	959 / 1000	33 / 1000	n.a	18,8%	n.a		-	-	-	-	-	-
Weymayr Gotzsche		-	-	-	-	-	-	50-69 ^g	300 / 1000	700 / 1000	250 / 1000	15 / 1000	16,7%	-
								40-69 ^h	-	-	10 Mg: 491 / 1000	-	-	-
								50-51 ⁱ	-	-	10 Mg: 208 / 1000	-	-	-
CTF	40-49	-	-	-	-	-	-	40-49 ^j	-	-	327 / 1000	-	-	-
	50-69	-	-	-	-	-	-	50-69 ^j	-	-	282 / 1000	-	-	-
	70-74	-	-	-	-	-	-	70-74 ^j	-	-	212 / 1000	-	-	-
USPSTF^k	40-49	100 / 1000	900 / 1000	98 / 1000	1 / 1000	2,6%	99,9%	40-49 ^h	-	-	560 / 1000	-	-	-
	50-59	91 / 1000	909 / 1000	87 / 1000	1 / 1000	5,1%	99,9%		-	-	-	-	-	-
	60-69	86 / 1000	914 / 1000	79 / 1000	1 / 1000	7,6%	99,8%		-	-	-	-	-	-
	70-79	77 / 1000	923 / 1000	69 / 1000	2 / 1000	10,3%	99,8%		-	-	-	-	-	-
								40-69 ^h	-	-	491 / 1000	-	-	-
Mühlhauser 1999	60-69 ^l	87 / 1000	913 / 1000	73 / 1000	1 / 1000	16,2%	99,9%	40-50 ^m	-	-	500 / 1000	-	-	-
	30-70 ^l	70 / 1000	930 / 1000	63 / 1000	1 / 1000	10%	99,9%	50-60 ⁿ	-	-	200 / 1000	-	-	-
Elmore 1998								40-49 ^h	-	-	10 Mg: 562 / 1000	-	-	-
								50-69 ^h	-	-	10 Mg: 473 / 1000	-	-	-
								40-69 ^h	-	-	4 Mg/10 J: 238 / 1000 10 Mg: 491 / 1000	-	-	-

Mg: Mammographie; n.a.: nicht anwendbar; NPW: negativ prädiktiver Wert; PPW: positiv prädiktiver Wert

fett = direkte Angabe in Publikation; *kursiv* = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen.

- a. Die Angaben zu "falsch-negativen" Mammographien in den Quellen umfassen tatsächlich falsch-negative Befunde und Intervallkarzinome.
- b. Die Angaben zu den falsch-negativen Befunden einer Screeningrunde wurden der Auswertung von Törnberg 2010 entnommen (1,18 Millionen Mammographien aus 8 Screeningzentren des European Breast Cancer Screening Networks in 6 Ländern). Alle anderen Angaben basierend auf einer Querschnitts-Erhebung des European Network for Indicators on Cancer (EUNICE) Programms (2005-2007) und gelten für Mammographien ab der 2. Runde. Zusätzlich finden sich Zahlen zu auffälligen Befunden und falsch-positiven Befunden über alle Altersgruppen - diese werden für die 1. Screeningrunde mit 60 bzw. 54 / 1000 und für weitere Screeningrunden mit 30 bzw. 25 / 1000 angegeben.
- c. gepoolte Daten aus 3 Beobachtungsstudien (Hofvind 2004, Njor 2007, Salas 2011), bezogen auf Frauen, die das Screening mit 50 Jahren begonnen haben und über 20 Jahre mit 2-jährigem Intervall gescreent wurden.
- d. Abschätzung basierend auf Euroscreen-Angaben zu Testeigenschaften für 1 Mammographie
- e. Die Angaben zu den falsch-negativen Befunden wurden der Auswertung von Heidinger 2012 entnommen (885.940 Mammographien aus 23 Screeningzentren in Nordrhein-Westfalen in den Jahren 2005-2008). Die übrigen Ergebnisse stammen aus dem Evaluationsbericht zum Mammographie-Screeningprogramm in Deutschland 2008-2009. Zusätzlich finden sich Zahlen zu auffälligen Befunden und richtig-positiven Befunden über alle Altersgruppen - diese werden für die 1. Screeningrunde mit 61 bzw. 8 / 1000 und für weitere Screeningrunden mit 30 bzw. 6 / 1000 angegeben.
- f. NHS Breast Cancer Screening Programme
- g. Einschätzung durch den Autor auf Basis verschiedener Quellen für Frauen, die über 20 Jahre mit 2-jährigem Intervall gescreent werden
- h. basierend auf Daten aus 1 retrospektiven Kohortenstudie (Elmore 1998): kumuliertes Risiko für mindestens 1 falsch-positiven Befund für Frauen, die am Beginn des Screenings in der angegebenen Altersgruppe waren (4Mg/10 J = 4 Mammographien in 10 Jahren; 10 Mg = 10 Mammographien in 20 Jahren).
- i. Daten basieren auf einer Beobachtungsstudie (Hofvind 2004), in der Daten aus dem norwegischen Brustkrebs-Screeningprogramm (3 Screeningrunden) für Frauen, die das Screening mit 50 Jahren begonnen haben, auf 20 Jahre mit 2-jährigem Intervall, extrapoliert wurden.
- j. publizierte Zahlen gelten für 2-3-jähriges Screening über median 11,4 Jahre und basieren auf Auswertungen des organisierten kanadischen Brustkrebs-Screeningprogramms (Report 2005/2006).
- k. basierend auf einer Querschnitts-Erhebung des Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC, 2000-2005)
- l. basierend auf Daten einer amerikanischen Querschnittsstudie (Kerlikowske 1996)
- m. Zahlen basieren auf Daten aus dem Krebsregister Hamburger, der Malmö-Studie und Elmore 1998; kumuliert auf 10 Jahre bei jährlichem Screening.
- n. Zahlen basieren auf Daten aus dem Krebsregister Hamburger, der Malmö-Studie und Elmore 1998; kumuliert auf 10 Jahre bei 2-jährlichem Screening.

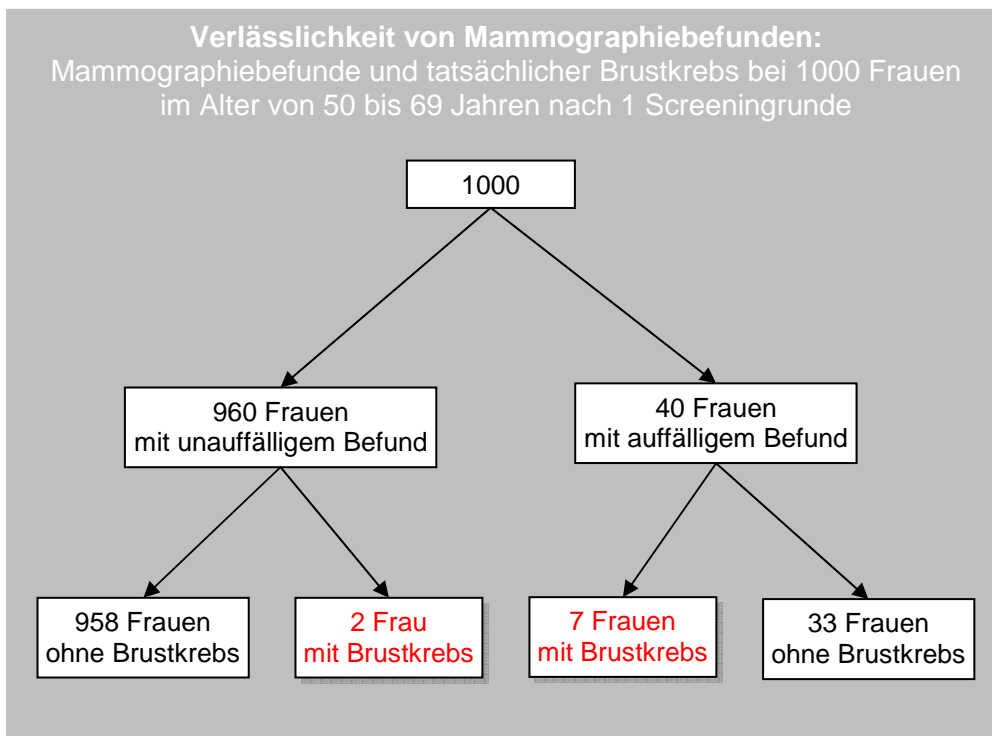
Tabelle 12 Kennzahlen - Ergebnisse einer Mammographie

Mammographiebefunde von 1000 Frauen nach 1 Screeningrunde				
Altersgruppe	auffälliger Befund		unauffälliger Befund	
	insgesamt	Fehlalarm	insgesamt	trotzdem baldige Brustkrebsdiagnose
50-54 Jahre	48	43	952	2
55-59 Jahre	38	32	962	2
60-64 Jahre	37	29	963	2
65-69 Jahre	40	30	960	2

Tabelle 13 Positiver prädiktiver Wert von auffälligen Befunden

Positiver Vorhersagewert (PVW) So oft erweist sich eine auffällige Mammographie als richtig				
	PVW	100 Frauen mit auffälligem Befund		
		Brustkrebs bestätigt		Brustkrebs nicht bestätigt (Fehlalarm)
50-54 Jahre	11%	11	jede 9.Frau	89
55-59 Jahre	17%	17	jede 6.Frau	83
60-64 Jahre	21%	21	jede 5.Frau	79
65-69 Jahre	24%	24	jede 4.Frau	76

Abbildung 2 Verlässlichkeit von Mammographiebefunden



2.3.5 Überdiagnosen, Übertherapien und Strahlenbelastung

Bei der Zusammenstellung der Daten zur Überdiagnose und Übertherapie wurde von folgenden zwei Überlegungen ausgegangen:

- Jede Überdiagnose führt zu einer Übertherapie. Angaben zu diesen Endpunkten wurden deshalb gleichgesetzt.
- Eine valide Bewertung der Überdiagnosen muss das jeweilige Brustkrebsrisiko (Alter, historisch bedingte Änderungen) und insbesondere auch die Lead-Time berücksichtigen und die Zahlen entsprechend adjustieren. Daher werden nur adjustierte Angaben berücksichtigt.

In der verfügbaren Literatur werden für die Überdiagnosen Zahlen mit einer Schwankungsbreite von 1 bis 30% der im Screening diagnostizierten Brustkrebsfälle angegeben. Aus wissenschaftlicher Sicht ist derzeit nicht eindeutig zu entscheiden, welche Zahlen die Realität am besten abbilden. Deswegen wurde bei der entsprechenden Kennzahl zu den Überdiagnosen eine Spannweite angegeben.

Studien, die eine Assoziation von Mammographie und dadurch bedingte Brustkrebserkrankungen untersucht haben, fehlen. Die in den einzelnen Publikationen genannten Zahlen werden von den Autoren aus unterschiedlichen Studien abgeleitet, in denen generell die Auswirkung von Radioaktivität auf die Krebsentstehung oder -mortalität untersucht wurde.

In den Publikationen fanden sich keine differenzierten Angaben, die eine altersspezifische Darstellung des Risikos von Brustkrebs-Screening für Überdiagnosen oder strahlenbedingte Brustkrebserkrankungen ermöglichen.

Tabelle 14 Überdiagnosen und Übertherapien

Quelle	Angaben laut Publikation	ÜD bzw. ÜT / 1000 gescreenter Frauen	
		10 Jahre	20 Jahre
Systematische Übersichten			
CTF 2011^a	ÜT (unnötige Knotenextirpation oder Mastektomie) als Folge einer ÜD bei 5 von 1000 Frauen (>=39 J)	5 ÜT	10 ÜT
USPSTF 2009	^b 0,07-0,73 ÜD / 1000 Frauenjahre ^c <1%-30%, mehrheitlich 1-10% ÜD / aller diagn. BKs	1-7 ÜD ^d 3 (≅10%) bzw. ^d 9 (≅30%) ÜD	1-15 ÜD ^d 6 (≅10%) bzw. ^d 18 (≅30%) ÜD
Göttsche 2011	10 ÜD (=ÜT) pro 2000 Frauen in 10 Jahren	5 ÜD bzw. ÜT	10 ÜD bzw. ÜT
repräsentative ausgewählte Literatur			
IBSR 2012^e	129 ÜD / 10.000 Frauen bei 20 Jahre Screening	7 ÜD	13 ÜD
Weymayr 2010^f	5 ÜD / 1000 Frauen über 20 Jahre Screening	3 ÜD	5 ÜD
Schindele/Mühlhauser^g	5 ÜD / 1000 Frauen (50-60J) bei 10 Jahre Screening	5 ÜD	10 ÜD
Euroscreen 2012^h	1-10% ÜD / aller diagn. BKs	^d 3 (≅10%) ÜD	^d 6 (≅10%) ÜD
Bleyer 2012ⁱ	31% ÜD / aller diagn. BKs	^d 9 ÜD	^d 18 ÜD
<p>BK: Brustkrebs; ÜD: Überdiagnose; ÜT: Übertherapie fett = direkte Angabe in Publikation; <i>kursiv</i> = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen; Zahlen in runder Klammer = nicht signifikantes Ergebnis.</p> <p>a. publizierte Zahlen beziehen sich auf 11,4 Jahre mediane Beobachtungsdauer b. basierend auf Moss 2005 (Review: 5 RCTs) c. basierend auf Publikationen zu RCTs und Screeningprogrammen (z.T. Modellierungen) d. Für die Schätzung der ÜD wurde zusätzlich die BK-Entdeckungsrate laut Evaluationsbericht 2008-2009 des deutschen Screeningprogramms herangezogen. e. Schätzung auf Basis der Malmö I und Canada I+II Studie. Die Überdiagnosen wurden in einer Auswertung auf die während des gesamte Follow-up gefundenen BKs (11%) und in einer anderen nur auf die in der Screeningzeit gefundenen BKs (19%) bezogen. Die Zahl der ÜD in 20 Jahren basiert auf dem höheren Prozentsatz, da dieser vom Panel als realistisch angenommen wurde. f. Einschätzung durch den Autor auf Basis verschiedener Quellen für Frauen, die über 20 Jahre mit 2-jährigem Intervall gescreent werden. g. Zahlen stammen aus Weymayr 2010 h. Auswertung der publizierten Daten (13 Studien) zu Überdiagnosen in europäischen Screeningprogrammen, adjustiert für lead-time. Ohne Berücksichtigung der lead-time (unadjusted) lagen die Raten der ÜD zwischen 0 und 54% der invasiven und nicht-invasive Karzinome. i. Auswertung amerikanischer Screeningprogramme auf Basis von Krebsregister-Daten (SEER) über 30 Jahre.</p>			

Tabelle 15 Brustkrebsfälle durch Strahlenbelastung

Quelle	BK-Fälle laut Angaben in Publikation	strahlenbedingte BK-Fälle / 1000 gescreenter Frauen	
		10 Jahre	20 Jahre
Systematische Übersichten			
CTF 2011 ^a	von 1,3-1,7 pro 100.000 Frauen (40 J) pro Screeningrunde bis <1 pro 1.000.000 Frauen (80 J) pro Screeningrunde	0	0
USPSTF 2009	^b -	-	-
Götzsche 2011	-	-	-
repräsentative ausgewählte Literatur			
IBSR 2012 ^c	^d zusätzliche Risiko, durch 1 Mammographie im Laufe des Lebens an BK zu erkranken: 1/10.000 bis 1/100.000 ^e 3-6 strahlungsbedingter BK-Erkrankungen pro 10.000 gescreenter Frauen (47-73 J) in 10 Jahren bei 3-jährlichem Screening	1 1	1 1-2
Weymayr 2010	^f -	-	-
Schindele/Mühlhauser	^g 1,5-4,5 BK-Erkrankungen je 10.000 Frauen bei regelmäßiger Mammographie ab dem 40. LJ	0-1	0-1
Euroscreen 2012	-	-	-
<p>BK: Brustkrebs fett = direkte Angabe in Publikation; <i>kursiv</i> = abgeschätzte oder linear umgerechnete Zahlen; Zahlen ohne besondere Formatierung = indirekt angegebene (errechenbare) Zahlen; Zahlen in runder Klammer = nicht signifikantes Ergebnis.</p> <p>a. basierend auf Hendrick 2010 (Review: Studien zu radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren). Zusätzlich findet sich die Angabe, dass 20-25 strahlenbedingte BK-Tode pro 100.000 Frauen bei jährlich 1 Mammographie vom 40. bis 80. Lebensjahr zu erwarten sind.</p> <p>b. nur Angaben zu strahlenbedingtem BK-Tod basierend auf Law 2006 (Schätzung unter der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung auf Basis des National Health Service Breast Screening Programms (NHSBSP) für 50-69-jährige Frauen): 1 strahlenbedingter BK-Tod pro 58-182 durch Screening verhinderte BK-Todesfälle.</p> <p>c. zusätzlich findet sich eine Angabe (basierend auf einer Auswertung des NHS Breast Screening Programms 2006) zu strahlenbedingten BK-Toden: 1 strahlenbedingter BK-Tod pro 14.000 gescreenter Frauen (50-70 J) in 10 Jahren bei 3-maligem Screening.</p> <p>d. basierend auf Health Protection Agency 2001 (Schätzung)</p> <p>e. Berrington de Gonzales 2011 (Auswertung des UK Cancer Screenings)</p> <p>f. Laut Einschätzung durch den Autor auf Basis verschiedener Quellen: 0 von 1000 Frauen (50-70 J) erleiden einen strahlenbedingten BK-Tod über 20 Jahre bei 2-jährlichem Screeningintervall.</p> <p>g. basierend auf Jung 1998 (Übersicht zum Strahlenrisiko der Mammographie). Zusätzlich finden sich Angaben zum strahlenbedingten BK-Tod: 1-2 BK-Tode je 10.000 Frauen bei regelmäßiger Mammographie ab dem 40. LJ (Basis Jung 1998) bzw. 1 strahlungsbedingter BK-Tod je 10.000 Frauen bei jährlichem Screening über 10 Jahre (Basis: Mettler 1996, Literatur-Review).</p>			

Tabelle 16 Kennzahlen - Überdiagnosen und strahlenbedingte Brustkrebsfälle

	10 Jahre (5 Screeningrunden)	20 Jahre (10 Screeningrunden)
	40-74 Jahre	40-74 Jahre
Überdiagnosen / Überbehandlung (pro 1000 Frauen)	1-9	1-18
strahlenbedingte BK-Fälle (pro 1000 Frauen)	0-1	0-2

3 Vorschläge für die Darstellung in der Broschüre

Was die Auswahl der Kennzahlen betrifft, die in die Broschüre eingehen sollen, würden wir vorschlagen, nur die 10 Jahresdaten darzustellen. Sie weisen gegenüber den 20 Jahresdaten eine höhere Sicherheit auf. Zusätzlich würde die Darstellung aller möglichen Kennzahlen (für unterschiedliche Screeningdauer und Altersgruppen) ein Zuviel an Informationen mit sich bringen und für die Frauen möglicherweise unübersichtlich und verwirrend sein.

Hinsichtlich der Präsentation der Resultate zu den Effekten von Mammographie-Screening ist eine Präsentation von NNS möglicherweise irreführend. Es sollte besser eine Darstellung der Anzahl der Frauen pro 1000, die vom Screening profitieren, sowie der Anzahl der Frauen pro 1000, die nicht vom Screening profitieren, erfolgen.

3.1 Darstellung der Kennzahlen in textlicher, tabellarischer und grafischer Form

Die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm ist freiwillig. Es gibt für Frauen gute Gründe an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilzunehmen und es gibt gute Gründe nicht teilzunehmen. Im Folgenden haben wir versucht Fragen zu beantworten, die Sie in Ihrer Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm unterstützen sollen.

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei mir ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm in den nächsten 10 Jahren ein Brustkrebs festgestellt wird?

Die Wahrscheinlichkeit mit der bei einer Frau in Österreich in den nächsten 10 Jahren ein Brustkrebs festgestellt werden wird, ändert sich mit dem Alter der Frau. So werden 19 von 1000 45- bis 49-jährigen Frauen und 31 von 1000 60- bis 69-jährigen Frauen in den nächsten 10 Jahren eine Brustkrebsdiagnose erhalten. Angaben für weitere Altersgruppen finden sich in der nachstehenden Tabelle.

Auftreten von Brustkrebs bei Frauen in Österreich So oft erhalten jeweils 1000 Frauen einer bestimmten Altersgruppe innerhalb der nächsten Jahre die Diagnose Brustkrebs							
	40-44 Jahre	45-49 Jahre	50-54 Jahre	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre	70-74 Jahre
10 Jahre	17 / 1000	19 / 1000	22 / 1000	27 / 1000	31 / 1000	31 / 1000	30 / 1000
	18 / 1000		25 / 1000		31 / 1000		

Wird durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm bei mir die Entstehung von Brustkrebs verhindert?

Nein, durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm können vorhandene, bisher unentdeckte Brustkrebs-Erkrankungen früher erkannt und behandelt werden.

Frauen, die an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, erhalten häufiger die Diagnose Brustkrebs als Frauen, die nicht teilnehmen. Dies sind einerseits Brustkrebsfälle, die erst später auffällig geworden wären und im Rahmen des Brustkrebs-Früherkennungsprogramms frühzeitig erkannt wurden. Andererseits werden aber auch zusätzliche Brustkrebserkrankungen diagnostiziert, die ohne Brustkrebs-Früherkennungsprogramm zu Lebzeiten einer Frau nie auffällig geworden wären, da sie entweder nicht weiter wachsen oder sich sogar zurückbilden oder so langsam wachsen, dass Frauen aus anderen Gründen sterben bevor ihr Brustkrebs überhaupt bemerkt wird.

Kann ich durch die Teilnahme am Brustkrebs-Früherkennungsprogramm verhindern an Brustkrebs zu sterben?

Wissenschaftliche Studien haben nachgewiesen, dass Frauen, die im Alter von 40 bis 69 Jahren an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, weniger häufig an Brustkrebs versterben.

Für Frauen im Alter über 70 Jahre ist dies unsicher.

Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren

Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 5 Frauen an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 4 Frauen.

Anders ausgedrückt: Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 995 Frauen nicht an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 996 Frauen.

Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren

Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 7 Frauen an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 6 Frauen.

Anders ausgedrückt: Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 993 Frauen nicht an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 994 Frauen.

Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren

Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 12 Frauen an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 8 Frauen.

Anders ausgedrückt: Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 988 Frauen nicht an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 992 Frauen.

Frauen im Alter von 70 bis 74 Jahren

Bisher konnte in wissenschaftlichen Untersuchungen nicht sicher nachgewiesen werden, dass durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm die Anzahl der Frauen in dieser Altersgruppe, die an Brustkrebs sterben, vermindert wird. Allerdings gibt es Hinweise, dass mit einer Reduktion der Brustkrebs-Tode gerechnet werden kann.

Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 15 Frauen an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm ebenfalls 15 Frauen oder möglicherweise nur 10 Frauen (Ergebnis unsicher).

Anders ausgedrückt: Von 1000 Frauen werden innerhalb der nächsten 10 Jahre ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm 985 Frauen nicht an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm ebenfalls 985 Frauen oder möglicherweise 990 Frauen.

Werde ich durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm länger leben?

Obwohl Frauen, die an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, seltener an Brustkrebs versterben, können sie nicht automatisch davon ausgehen, dass sie länger leben als Nicht-Teilnehmerinnen. Es mag verwirrend sein, aber wissenschaftliche Untersuchungen konnten bisher nicht zeigen, dass die Gesamtzahl der Todesfälle durch eine Brustkrebs-Früherkennung wesentlich beeinflusst wird.

Brustkrebs ist nur eine von vielen Todesursachen, an denen Frauen im Laufe der Zeit versterben können. Wie es scheint, sterben Teilnehmerinnen einer Brustkrebsfrüherkennung im Vergleich zu Nicht-Teilnehmerinnen im ungefähr selben Zeitraum etwas seltener an Brustkrebs, aber etwas häufiger an anderen Todesursachen, z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, einer anderen Krebsart oder Unfällen, sodass sich die Zahl der Todesfälle insgesamt ausgleicht.

Wie zuverlässig kann durch eine Mammographie ein Brustkrebs festgestellt werden?

Von einer Mammographie würde man sich wünschen, dass das Ergebnis immer nur dann auffällig ist, wenn tatsächlich ein Brustkrebs vorhanden ist und immer eindeutig unauffällig ist, wenn kein Brustkrebs vorliegt.

Leider liefert die Mammographie, wie auch alle anderen medizinischen Tests, keine perfekten Ergebnisse und manche Frauen bekommen ein auffälliges Ergebnis, obwohl bei ihnen kein Brustkrebs vorliegt. Man spricht dann von einem falsch-positiven Testergebnis. Das heißt, dass nicht alle Frauen mit einem auffälligen Mammographiebefund auch tatsächlich an Brustkrebs erkrankt sind. Bei diesen Frauen handelt es sich um einen „falschen Alarm“. Wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Frau ist, bei einem auffälligen Mammographiebefund tatsächlich einen Brustkrebs zu haben, beschreibt der sogenannte positive Vorhersagewert.

Bei manchen Frauen wird es auch vorkommen, dass sie, obwohl bei Ihnen die Mammographie unauffällig war, dennoch im Zeitraum bis zur nächsten geplanten Mammographieuntersuchung, eine Brustkrebs-Diagnose erhalten.

Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Selten kann ein zum Untersuchungszeitpunkt vorhandener Brustkrebs einmal durch eine Mammographie nicht festgestellt werden (sogenannte falsch-negative Ergebnisse). Ein Krebs kann sich aber auch erst nach dem Untersuchungszeitpunkt entwickeln und schon bald danach durch sein rasches Wachstum auffällig werden. Bei diesen Krebsformen, die rasch zwischen zwei Screeninguntersuchungen entstehen, spricht man von „Intervallkarzinomen“.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer Frau mit unauffälliger Mammographie kein Brustkrebs vorliegt, wird durch den negativen Vorhersagewert angegeben.

Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren

Von 1000 Frauen, die eine Mammographie durchführen lassen, erhalten etwa 43 Frauen einen auffälligen Befund und 957 Frauen einen unauffälligen Befund.

Bei 37 der 43 Frauen, die einen auffälligen Befund erhalten, handelt es sich jedoch um einen Fehlalarm (falsch-positiver Befund). Sie haben trotz des auffälligen Befundes keinen Brustkrebs.

Nur bei etwa jeder 7. Frau mit positivem Befund besteht tatsächlich ein Brustkrebs (siehe Tabelle zum PVW).

2 von 1000 Frauen erkrankt in der Zeit bis zur nächsten geplanten Screeninguntersuchung an Brustkrebs, obwohl die Mammographie unauffällig war (Intervallkarzinom oder falsch-negativer Befund)

Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren

Von 1000 Frauen, die eine Mammographie durchführen lassen, erhalten etwa 39 Frauen einen auffälligen Befund und 961 Frauen einen unauffälligen Befund.

Bei 30 der 39 Frauen, die einen auffälligen Befund erhalten, handelt es sich jedoch um einen Fehlalarm (falsch-positiver Befund). Sie haben trotz des auffälligen Befundes keinen Brustkrebs.

Nur bei etwa jeder 4. Frau mit positivem Befund besteht tatsächlich ein Brustkrebs (siehe Tabelle zum PVW).

2 von 1000 Frauen erkrankt in der Zeit bis zur nächsten geplanten Screeninguntersuchung an Brustkrebs, obwohl die Mammographie unauffällig war (Intervallkarzinom oder falsch-negativer Befund).

Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Zuverlässigkeit der Mammographie vom Alter der Frau abhängig ist. So ist bei jüngeren Frauen mit häufigeren Fehlalarmen (falsch-positiven Befunden) zu rechnen. Bei jüngeren Frauen enthält die Brust mehr Drüsengewebe und weniger Fettgewebe. Bösartige Veränderungen sind deshalb weniger gut von normalem Drüsengewebe zu unterscheiden. Ein weiterer Grund ist, dass Brustkrebs bei jüngeren Frauen seltener vorkommt als bei älteren. Je seltener eine Erkrankung vorhanden ist, desto unverlässlicher sind auffällige Testergebnisse.

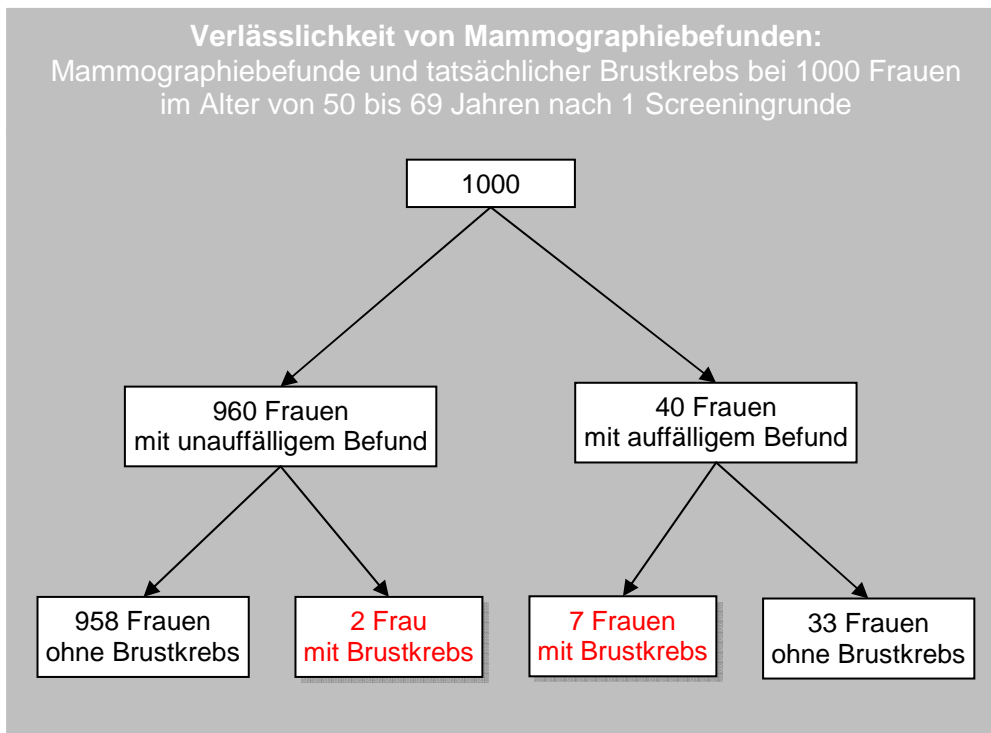
Bei jungen Frauen sind aber auch rasch wachsende Krebsformen häufiger. Deshalb kommt es auch öfters vor, dass nach einer unauffälligen Mammographie in der Zeit bis zur nächsten Screeninguntersuchung ein Brustkrebs auftritt (Intervallkarzinom).

Frauen im Alter von 70 bis 74 Jahren

Es liegen keine Daten vor, die entsprechende Angaben für Frauen im Alter von 70 bis 74 Jahren erlauben würden.

Mammographiebefunde von 1000 Frauen nach 1 Screeningrunde				
Altersgruppe	auffälliger Befund		unauffälliger Befund	
	insgesamt	Fehlalarm	insgesamt	trotzdem baldige Brustkrebsdiagnose
50-54 Jahre	48	43	952	2
55-59 Jahre	38	32	962	2
60-64 Jahre	37	29	963	2
65-69 Jahre	40	30	960	2

Positiver Vorhersagewert (PVW)				
So oft erweist sich eine auffällige Mammographie als richtig				
	PVW	100 Frauen mit auffälligem Befund		
		Brustkrebs bestätigt		Brustkrebs nicht bestätigt (Fehlalarm)
50-54 Jahre	11%	11	jede 9.Frau	89
55-59 Jahre	17%	17	jede 6.Frau	83
60-64 Jahre	21%	21	jede 5.Frau	79
65-69 Jahre	24%	24	jede 4.Frau	76



Kann für mich durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm auch ein Schaden entstehen?

Wie bei jeder medizinischen Handlung kann durch die Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm auch ein Schaden für die teilnehmende Frau entstehen.

Frauen, die nicht an einem Brustkrebs erkrankt sind, bei denen aber der Mammographiebefund auffällig war (Fehlalarm, falsch-positiver Befund), müssen sich weiteren Untersuchungen unterziehen, um die Diagnose Brustkrebs auszuschließen. Dazu sind z.B. eine erneute Mammographie, eine Ultraschalluntersuchung der Brust und möglicherweise auch eine Gewebentnahme aus der Brust (Biopsie) notwendig. Neben möglichen Komplikationen dieser Untersuchungen besteht auch eine erhöhte psychologische Belastung dieser Frauen.

Schaden entsteht Frauen auch durch sogenannte Überdiagnosen. Darunter versteht man Brustkrebs, der ohne gezielte Suche niemals auffällig geworden wäre, da sich dieser entweder nicht weiter entwickelt oder sogar zurückbildet, oder so langsam wächst, dass Frauen aus anderen Gründen sterben, bevor ihr Brustkrebs überhaupt bemerkt wird.

Zusätzlich zur psychischen Belastung führt die Feststellung von Brustkrebs in der Regel zur Durchführung einer Therapie wie operativen Eingriffen bis hin zur Brustentfernung, sowie Chemo- und Strahlentherapien, von denen diese Frauen jedoch nicht profitieren. Sie werden somit unnötiger Weise den Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapien

ausgesetzt. Leider ist es zum Zeitpunkt der Feststellung eines Brustkrebses nicht möglich zu unterscheiden, ob die betroffene Frau von den Maßnahmen profitieren wird oder nicht.

Wie häufig Überdiagnosen sind, kann nur abgeschätzt werden. Internationale Schätzungen gehen davon aus, dass 1 bis 30 % aller Brustkrebs-Diagnosen im Rahmen eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms Überdiagnosen darstellen. Das heißt:

Von 1000 Frauen, die über 10 Jahre an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, wird bei 1 bis 9 Frauen ein Brustkrebs festgestellt, der ohne Brustkrebs-Früherkennungsprogramm zu Lebzeiten dieser Frauen nicht auffällig geworden wäre.

Durch die wiederholte Durchführung der Mammographie im Rahmen eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms werden Frauen auch einer vermehrten Strahlung ausgesetzt. Dadurch kann es zur Entstehung von Brustkrebs kommen, der ohne häufige Mammographien nicht aufgetreten wäre. Das Risiko für einen solchen strahlenbedingten Brustkrebs kann nur geschätzt werden. Die Schätzungen beruhen auf Untersuchungen von Personen, die als Atombombenopfer oder aus anderen Gründen (z. B. häufige Lungenröntgenuntersuchungen bei Patienten mit Tuberkulose, etc.) vermehrter Strahlung ausgesetzt waren.

Es wird angenommen, dass bei maximal 1 von 1000 Frauen, die über 10 Jahre an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, ein solcher strahlenbedingter Brustkrebs auftreten könnte. Dabei ist das Brustgewebe jüngerer Frauen strahlenempfindlicher als das älterer Frauen. Man geht auch davon aus, dass ein strahlenbedingter Brustkrebs 10 bis 20 Jahre oder noch später nach Strahlenbelastung auftritt.

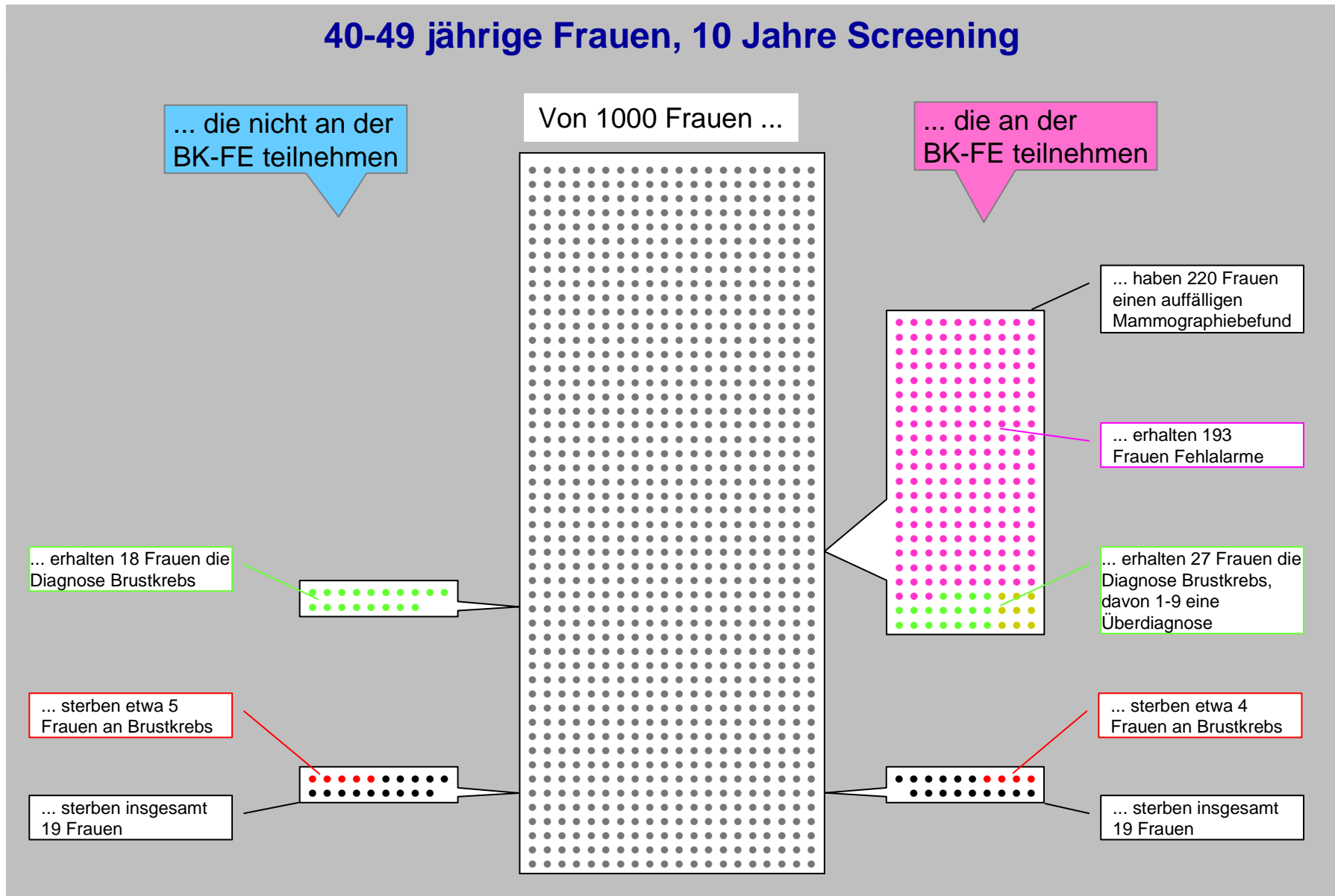
Daten für jeweils 1000 Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren		
	Gruppe ohne Screening	Gruppe mit Screening 10 Jahre lang
Nutzen		
Gesamtsterblichkeit	5	4
Brustkrebssterblichkeit	kein Unterschied	kein Unterschied
Schaden		
falsch-positive Befunde	-	193
Überdiagnosen / unnötige Behandlung	-	1 bis 9

Daten für jeweils 1000 Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren		
	Gruppe ohne Screening	Gruppe mit Screening 10 Jahre lang
Nutzen		
Gesamtsterblichkeit	kein Unterschied	
Brustkrebssterblichkeit	7	6
Schaden		
falsch-positive Befunde	-	164
Überdiagnosen / unnötige Behandlung	-	1 bis 9

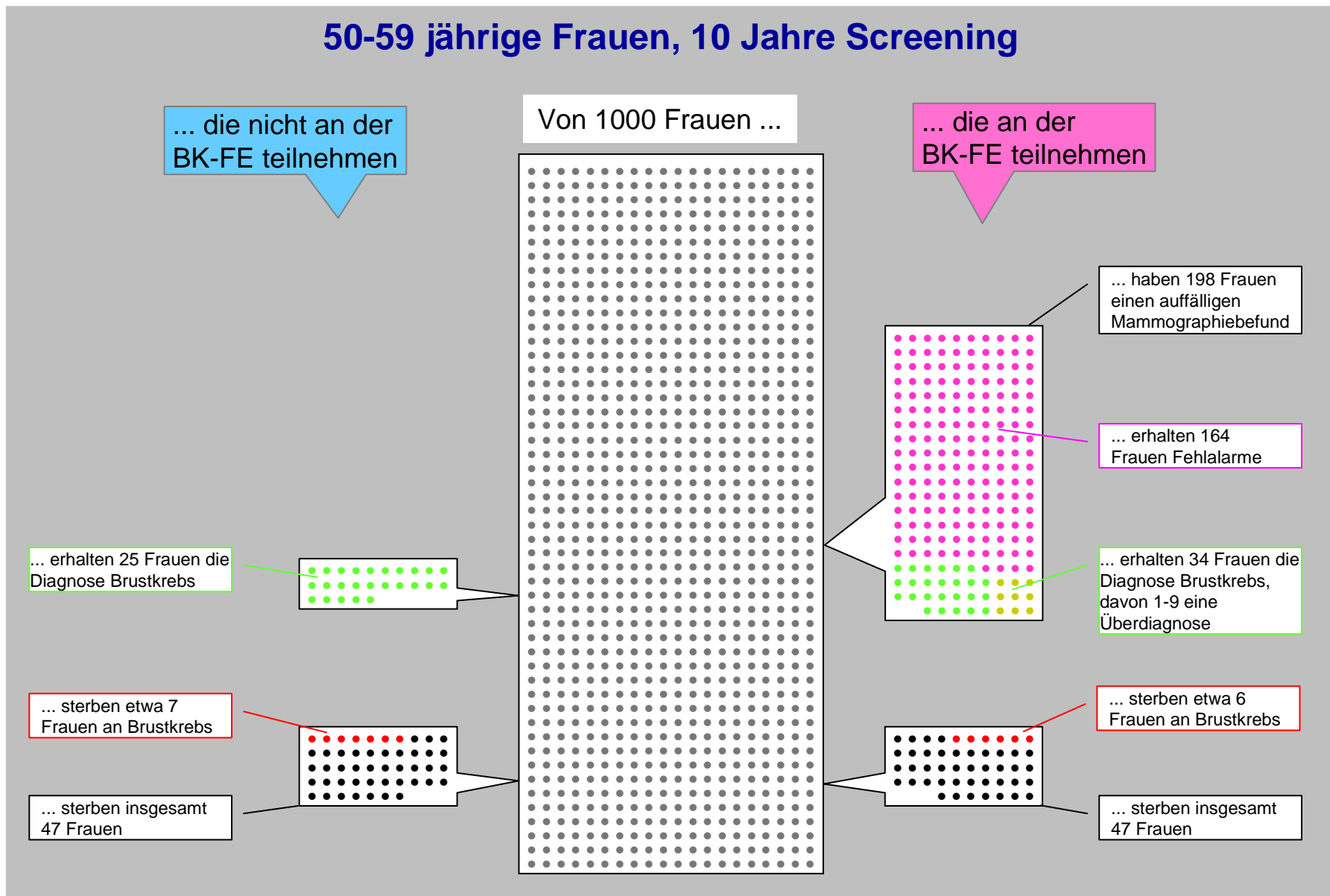
Daten für jeweils 1000 Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren		
	Gruppe ohne Screening	Gruppe mit Screening 10 Jahre lang
Nutzen		
Gesamtsterblichkeit	Unterschied unklar	
Brustkrebssterblichkeit	12	8
Schaden		
falsch-positive Befunde	-	149
Überdiagnosen / unnötige Behandlung	-	1 bis 9

Daten für jeweils 1000 Frauen im Alter von 70 bis 74 Jahren		
	Gruppe ohne Screening	Gruppe mit Screening 10 Jahre lang
Nutzen		
Gesamtsterblichkeit	Unterschied unklar	
Brustkrebssterblichkeit	15	unklar ob 15 oder 10
Schaden		
falsch-positive Befunde	-	150
Überdiagnosen / unnötige Behandlung	-	1 bis 9

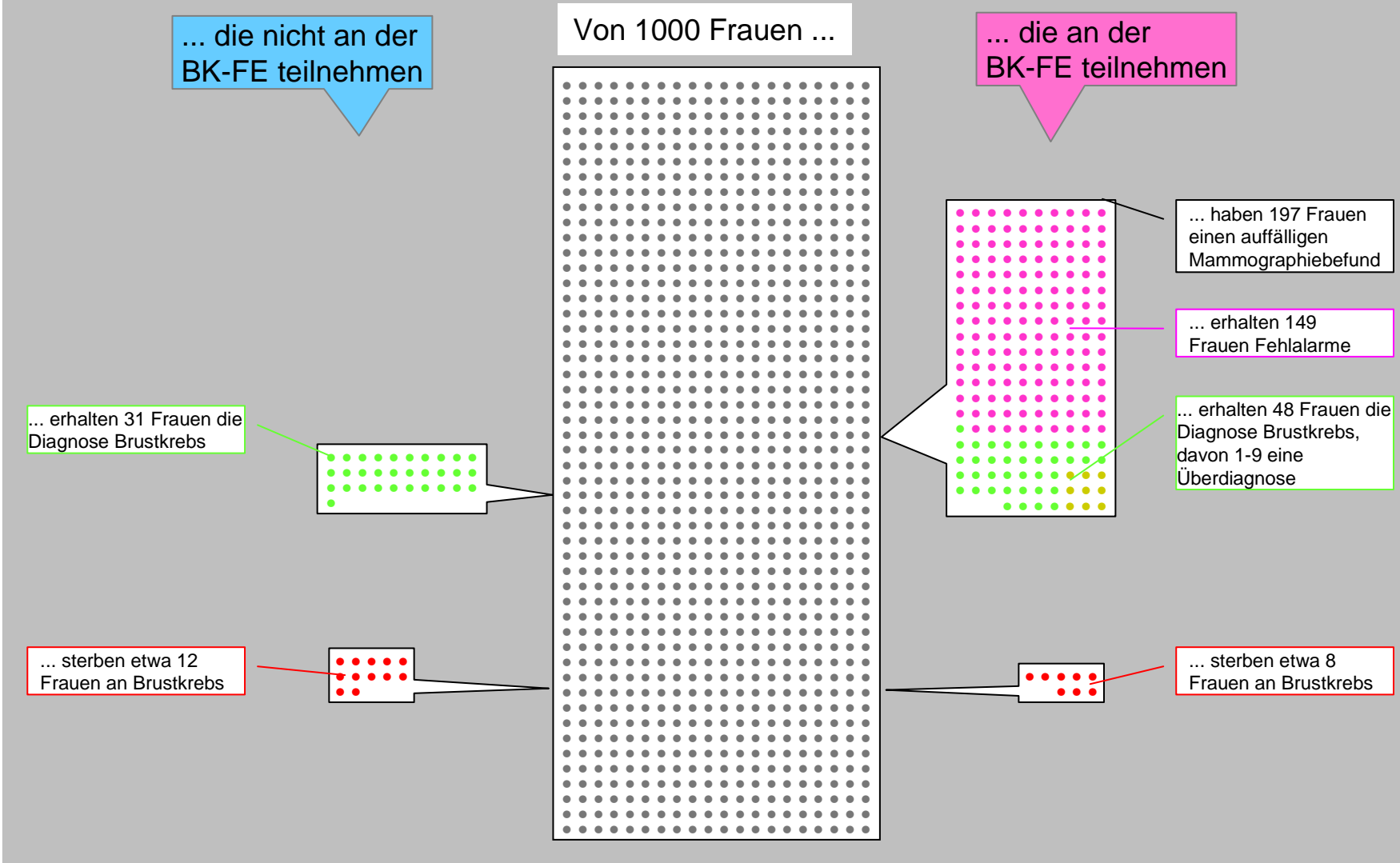
40-49 jährige Frauen, 10 Jahre Screening



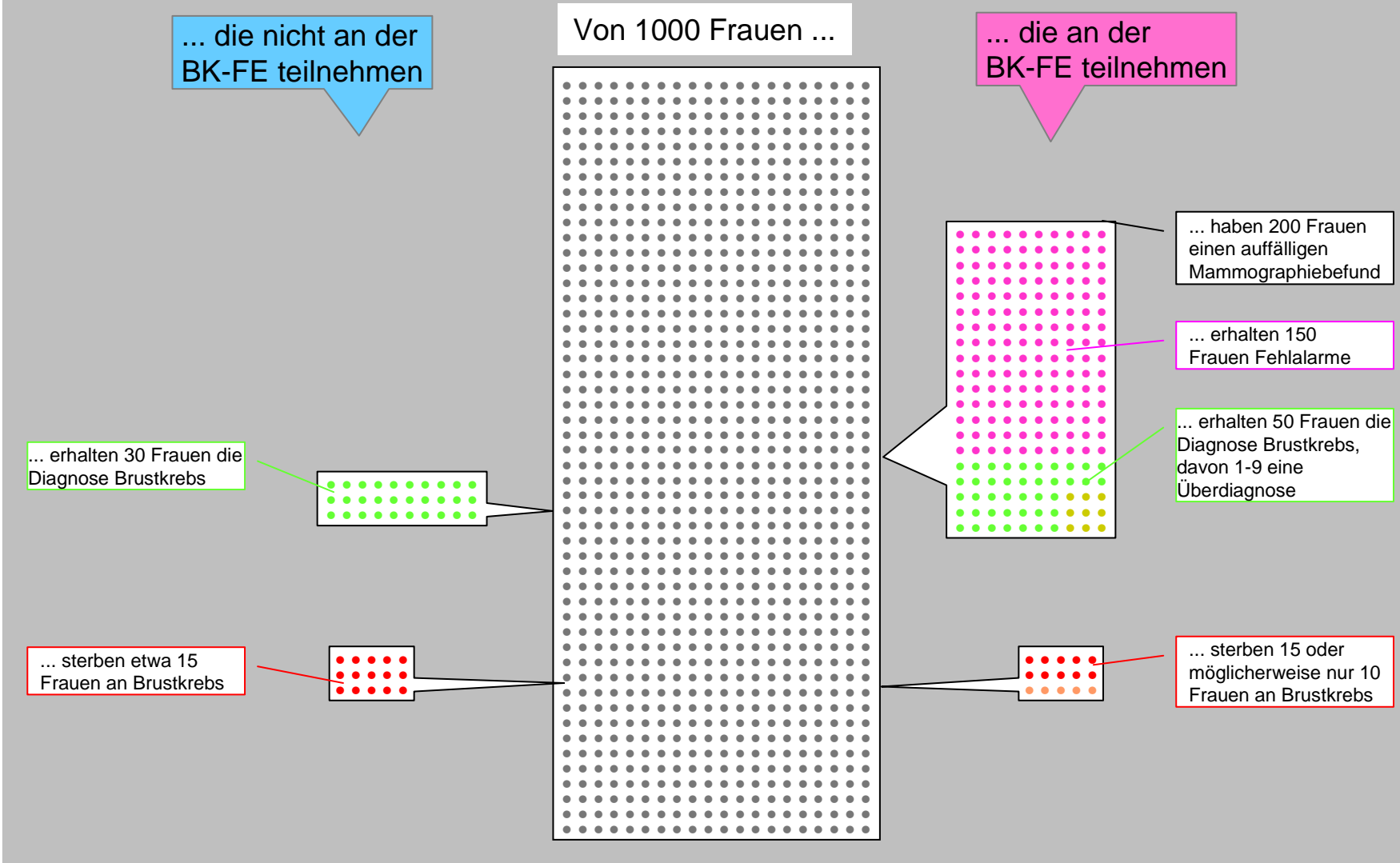
50-59 jährige Frauen, 10 Jahre Screening



60-69 jährige Frauen, 10 Jahre Screening



70-74 jährige Frauen, 10 Jahre Screening



3.2 Anmerkungen zum begrenzten Platzangebot in der Broschüre

Aus unserer Sicht können auf 2 DIN A5 Broschürenseiten die Kennzahlen zur Brustkrebs-Früherkennung leider nur rudimentär vermittelt werden. Für eine informierte Entscheidung der einzelnen Frau kann dies lediglich einen Anhaltspunkt liefern. Eine zusammenfassende und zumindest teilweise auch grafische Darstellung aller relevanten Nutzen- und Schadens-Aspekte für die einzelnen Altersgruppen wäre wünschenswert. Dies würde vermutlich aber den Rahmen der Broschüre sprengen, die ja auch über das Brustkrebs-Früherkennungsprogramm und seine Abläufe informieren soll. Da eine rein textliche Erklärung der Kennzahlen auf nur 2 Seiten nicht möglich ist, bliebe dann nur die Darstellung in Tabellenform bzw. als Grafik, etwa zusammenfassend für alle Altersgruppen. Viele Frauen wären dann aber ohne weitere Erklärungen mit den Darstellungen überfordert. Optional wäre ein Verweis auf eine Internetseite mit näheren Informationen denkbar, der jedoch nur jenen Frauen zugute kommen würde, die erstens einen Internetzugang besitzen und zweitens es für notwendig erachten sich weitergehend zu informieren. Diejenigen, die das nicht tun, werden weiterhin durch die Meinung von ÄrztInnen und Bekannten, bzw. durch prominente Beispiele beeinflusst sein.

Sollten tatsächlich nur 2 Seiten in der Broschüre für die Darstellung von Nutzen und Schaden zur Verfügung stehen, dann müssen aus unserer Sicht die im Dokument "Vorschlag - Mindest-Content Broschüre" angeführten Kennzahlen jedenfalls vermittelt werden. Zusätzlich sollte zumindest eine beispielhafte grafische Darstellung für eine ausgewählte Altersgruppe erfolgen.

Eine andere Möglichkeit wäre die ausführliche Darstellung der Kennzahlen für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren und der Verweis auf die Internetseiten für die anderen Altersgruppen (dies wäre aber wahrscheinlich gerade für Frauen > 70 Jahre von Nachteil).

Nutzen und Schaden eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms
Das können 1000 Frauen, die über 10 Jahre daran teilnehmen, erwarten

	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-74 Jahre
Nutzen				
weniger Tode durch Brustkrebs	4 statt 5	6 statt 7	8 statt 12	unklar ^a
insgesamt gleich viele Todesfälle ^b	19	47	unklar (etwa 107)	unklar (etwa 224)
Schaden				
häufige Fehlalarme ^c	193	164	149	150
Überdiagnosen / unnötige Behandlung	1-9	1-9	1-9	1-9

a: Ohne Teilnahme an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm werden 15 Frauen an Brustkrebs versterben, mit Teilnahme ebenfalls 15 oder möglicherweise nur 10 Frauen (Ergebnis unsicher).

b: Frauen, die an einem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm teilnehmen, sterben etwas seltener an Brustkrebs, scheinen aber im etwa selben Zeitraum häufiger an anderen Todesursachen zu versterben (z.B. Herzinfarkt, eine andere Krebsart usw.).

c: Nähere Angaben in der Tabelle zur Verlässlichkeit einer Mammographie

Mammographie-Befunde von 1000 Frauen, die an 1 Untersuchung teilnehmen
Wie oft auffällige oder unauffällige Befunde vorkommen und was diese für Sie bedeuten

	50-54 Jahre	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre
auffällige Befunde	48	38	37	40
davon Fehlalarme	43	32	29	30
davon tatsächlich Brustkrebs	5 (jeder 9.)	6 (jeder 6.)	8 (jeder 5.)	10 (jeder 4.)
unauffälliger Befund	952	962	963	960
Brustkrebs ^a	2	2	2	2
kein Brustkrebs	950	960	961	958

a: Intervallkarzinome und falsch-negative Testergebnisse

Literatur

1. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
2. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
3. Fitzpatrick-Lewis D, N. H, Ciliska D, Peirson P, Gault M, Liu YY. Breast Cancer Screening. Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, Canadian Task Force; 2011. URL: <http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2012/09/Systematic-review.pdf>.
4. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183(17): 1991-2001.
5. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
6. Gotzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull* 2011; 58(3): A4246.
7. Magnus MC, Ping M, Shen MM, Bourgeois J, Magnus JH. Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20(6): 845-852.
8. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009. (Evidence Review Update No. 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1).
9. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151(10): 727-737, W237-742.
10. Bastardis-Zakas K, Iatrakis G, Navrozoglou I, Peitsidis P, Salakos N, Malakassis P et al. Maximizing the benefits of screening mammography for women 40-49 years old. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* 2010; 37(4): 278-282.
11. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380(9855): 1778-1786.
12. The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: An Independent Review. UK: Cancer Research UK and Department of Health (England); 2012. URL: http://www.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@pol/documents/generalcontent/breast-screening-report.pdf.

13. Weymayr C. Kennzahlen Mammographie-Screening. Dokumentation 2010. Im Auftrag der Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2010. URL: <http://www.christian-weymayr.de/krebsvorsorge.html/dokumentation.pdf>.
14. Mühlhauser I, Höldke B. Mammographie-Screening – Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz-Grundlage zur Kommunikation mit der Frau. *arznei-telegramm* 1999; (10): 101-108.
15. Keen JD, Keen JE. What is the point: will screening mammography save my life? *BMC Med Inform Decis Mak* 2009; 9: 18.
16. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 57-66.
17. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 42-56.
18. Tornberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Seradour B et al. A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(2): 87-93.
19. Malek D, Rabe P. Evaluationsbericht 2008–2009: Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Berlin, Deutschland: Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2012. URL: http://www.mammo-programm.de/cms_upload/fck-userfiles/Evaluationsbericht_2008-2009_web%281%29.pdf.
20. Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W et al. The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(46): 781-787.
21. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1089-1096.
22. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 1998-2005.
23. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004; 101(7): 1501-1507.

Anhang A: Suchstrategie

a) Suche in den Cochrane Datenbanken

Datum: 26.04.2013

Datenbankstatus:

Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 3 of 12, March 2013

Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 1 of 4, January 2013

Health Technology Assessment Database : Issue 1 of 4, January 2013

NHS Economic Evaluation Database : Issue 1 of 4, January 2013

Recherchezeitraum: 2008 bis dato

Maske: Wiley (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	7637
#2	(breast* or mamma*) near/3 (cancer* or carcinom* or neoplasm* or tumor*)	15278
#3	#1 or #2	15278
#4	MeSH descriptor: [Mammography] explode all trees	842
#5	mammograph*	1426
#6	#4 or #5	1427
#7	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	4366
#8	screening:ti,ab	14782
#9	#7 or #8	15724
#10	#9 and (#3 or #6) from 2008 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations (Word variations have been searched)	120

Ergebnisse stammen aus: **CDSR (52), DARE (24), HTA (15), NHS-EED (29)**

b) Suche in Ovid-Medline

Datum: 26.04.2013

Datenbankstatus:

Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations,
Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present

Recherchezeitraum: 2008 bis dato

Maske: Ovid

Filter:

Es wurde folgender Filter verwendet: Wong 2006* – Strategy for detecting systematic reviews in MEDLINE, minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches	Results
1	exp Breast Neoplasms/	204345
2	exp Breast/	30363
3	breast.ti,ab,ot.	267131
4	exp Neoplasms/di [Diagnosis]	369846
5	(2 or 3) and 4	26968
6	((breast\$ or mammary) adj3 (cancer\$ or carcinom\$ or neoplas\$ or tumor\$)).ti,ab,ot.	210751
7	or/1,5-6	263635
8	exp Mammography/	23079
9	mammograph\$.mp.	28757
10	or/8-9	28822
11	exp Mass Screening/	94713
12	screen\$.mp.	469879
13	or/11-12	476339
14	(7 or 10) and 13	25234
15	MEDLINE.tw.	50139
16	systematic review.tw.	37303
17	meta analysis.pt.	39481
18	search.tw.	153818
19	"cochrane database of systematic reviews".jn.	9119
20	or/15-19 [Wong 2006* "High specificity strategies" Filter]	231771
21	limit 14 to yr="2008 -Current"	7873
22	20 and 21	268

* Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang B: Inkludierte Volltexte

Systematische Übersichten

CFT 2012

Fitzpatrick-Lewis D, N. H, Ciliska D, Peirson P, Gauld M, Liu YY. Breast Cancer Screening. Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, Canadian Task Force; 2011. URL: <http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2012/09/Systematic-review.pdf>

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

Gøtzsche 2013

Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD001877.

Gotzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. Dan Med Bull 2011; 58(3): A4246.

Magnus 2011

Magnus MC, Ping M, Shen MM, Bourgeois J, Magnus JH. Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a meta-analysis. J Womens Health (Larchmt) 2011; 20(6): 845-852.

USPSTF 2009

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009. (Evidence Review Update No. 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1).

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 151(10): 727-737, W237-742.

Repräsentative ausgewählte Literatur

Bleyer 2012

Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367(21): 1998-2005.

Elmore 1998

Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1089-1096.

Euroscreen 2012

Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 57-66.

Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1: 42-56.

Evaluations-Bericht 2012

Malek D, Rabe P. Evaluationsbericht 2008–2009: Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Berlin, Deutschland: Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2012. URL: http://www.mammo-programm.de/cms_upload/fck-userfiles/Evaluationsbericht_2008-2009_web%281%29.pdf.

Heidinger 2012

Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W et al. The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(46): 781-787.

IBSR 2012

The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380(9855): 1778-1786.

The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: An Independent Review. UK: Cancer Research UK and Department of Health (England); 2012. URL: http://www.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@pol/documents/generalcontent/breast-screening-report.pdf.

Keen 2009

Keen JD, Keen JE. What is the point: will screening mammography save my life? *BMC Med Inform Decis Mak* 2009; 9: 18.

Mühlhauser 1999

Mühlhauser I, Höldke B. Mammographie-Screening – Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz-Grundlage zur Kommunikation mit der Frau. *arznei-telegramm* 1999; (10): 101-108.

Tönberg 2010

Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Seradour B et al. A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19(2): 87-93.

Weymayr 2010

Weymayr C. Kennzahlen Mammographie-Screening. Dokumentation 2010. Im Auftrag der Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2010. URL: <http://www.christian-weymayr.de/krebsvorsorge.html/dokumentation.pdf>.

Anhang C: Volltext-Ausschlüsse im Zuge der Suche nach systematischen Übersichten

kein Vergleich von Screening vs. Nicht-Screening

Autier P, Hery C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. [Review] [31 refs]. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(35): 5919-5923.

Nagtegaal ID, Duffy SW. Reduction in rate of node metastases with breast screening: consistency of association with tumor size. *Breast Cancer Research & Treatment* 2013; 137(3): 653-663.

Patera N, Wild C. Status quo mammography screening: evaluation results from organised programs (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* [online] 2009; (1). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32009100401/frame.html>.

keine Ergebnisse auf Basis von RCTs

Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. [Review]. *Preventive Medicine* 2011; 53(3): 108-114.

Paap E, Verbeek AL, Puliti D, Paci E, Broeders MJ. Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Annals of Oncology* 2011; 22(4): 863-869.

kein systematisches Review

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. [Review]. *Lancet* 2012; 380(9855): 1778-1786.

keine berichtsrelevanten Endpunkte

Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore JF, Hery C, Zheng T et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. [Review]. *Annals of Oncology* 2011; 22(8): 1726-1735.

Publikationssprache nicht Englisch oder Deutsch

Deck W. Screening mammography for woman aged 40-49: update (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* [online] 2009; (1). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32008100421/frame.html>.

Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Galante J, Lopez A et al. Age range in breast cancer screening (Structured abstract). Health Technology Assessment Database [online] 2008; (1). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32009100181/frame.html>.

Oxman-Guyatt-Index < 5

Bastardis-Zakas K, Iatrakis G, Navrozoglou I, Peitsidis P, Salakos N, Malakassis P et al. Maximizing the benefits of screening mammography for women 40-49 years old. Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology 2010; 37(4): 278-282.