

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

PD Dr. med. Matthias Perleth

für das DNEbM e.V.

(vertreten durch den Vorstand G. Antes, G. Ollenschläger H. Raspe, P. Sawicki)

Korrespondenzadresse

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.

Geschäftsstelle clo

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Aachener Straße 233-237

50931 Köln

kontakt@ebm-netzwerk.de

www.ebm-netzwerk.de

Zusammenfassung

Maßnahmen zur Früherkennung von Krebskrankheiten genießen eine hohe Wertschätzung. In der Diskussion spielen Vermutungen über ihren Nutzen eine vorrangige Rolle, das Schadenspotential wird häufig nicht wahrgenommen. Auch in der derzeitigen Diskussion um die Einführung einer neuen Früherkennungsmaßnahme zur Entdeckung von Prostatakrebs durch die Messung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut ist dieses Missverhältnis festzustellen. Der Nutzen einer solchen Maßnahme im Sinne eines verlängerten Überlebens von betroffenen Männern ist nach einhelliger wissenschaftlicher Auffassung nicht belegt. Positive Ergebnisse aussagekräftiger Studien liegen noch nicht vor. Daten aus den USA deuten zwar auf einen Rückgang der Mortalität an Prostatakrebs seit Anfang der 1990er Jahre hin. Dass dies aber mit der Verbreitung der PSA-Messungen zusammenhängt, ist sehr umstritten. Eine Reihe von Studien

zeigt vielmehr, dass sich die Mortalität in screening-intensiven Regionen gegenüber Vergleichsregionen nicht unterscheidet. Das Schadenspotenzial, das vor allem in der unnötigen, nebenwirkungsreichen Behandlung von Männern liegt, die durch ihren Krebs nicht beeinträchtigt worden wären (sog. Überdiagnostik), wird nicht thematisiert. Die Rückkehr zu einer an der vorliegenden Evidenz orientierten Diskussion sowie eine umfassende Information der betroffenen Männer, die sowohl den fehlenden Nutzenbeleg als auch das Schadenspotenzial einschließt, ist dringend notwendig.

11.03.2003

Stellungnahme des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin

(DNEbM e.V.) zu Forderungen nach Einführung eines PSA-Screenings

Maßnahmen zur Früherkennung von Krebskrankheiten genießen eine hohe Wertschätzung. In der Diskussion spielen Vermutungen über ihren Nutzen eine vorrangige Rolle, das Schadenspotenzial wird häufig nicht wahrgenommen. Auch in der derzeitigen Diskussion um die Einführung einer neuen Früherkennungsmaßnahme zur Entdeckung von Prostatakrebs durch die Messung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut ist dieses Missverhältnis festzustellen. Der Nutzen einer solchen Maßnahme im Sinne eines verlängerten Überlebens von betroffenen Männern ist nach einhelliger wissenschaftlicher Auffassung nicht belegt. Ergebnisse von 2 zur Zeit laufenden Studien werden in einigen Jahren erwartet. Daten aus den USA deuten zwar auf einen Rückgang der Mortalität an Prostatakrebs seit Anfang der 1990er Jahre hin. Dass dies aber mit der Verbreitung der PSA-Messungen zusammenhängt, ist sehr umstritten. Eine Reihe von Studien zeigt vielmehr, dass sich die Mortalität in screening-intensiven Regionen gegenüber Vergleichsregionen nicht unterscheidet. Das Schadenspotenzial, das vor allem in der unnötigen, nebenwirkungsreichen Behandlung von Männern liegt, die durch ihren Krebs nicht beeinträchtigt worden wären (sog. Überdiagnostik), wird kaum thematisiert. Die Rückkehr zu einer an der vorliegenden Evidenz orientierten Diskussion sowie eine umfassende Information der betroffenen Männer, die sowohl den fehlenden Nutzenbeleg als auch das Schadenspotenzial einschließt, ist dringend notwendig.

Nach dem die Entscheidung für die breite Einführung eines Mammographie-screenings für Frauen gefallen ist (vergl. 1), wird zur Zeit die Einführung einer neuen Krebsfrüherkennungsuntersuchung ins Gespräch gebracht, diesmal mit dem Vorzeichen „Männer~. Solche Screeningmaßnahmen haben sowohl das Potenzial, die Gesundheit der Bevölkerung positiv zu beeinflussen, als auch beträchtliche Schäden anzurichten. Da sich das Testangebot zudem an gesunde Personen richtet, sind höchste Anforderungen an die Bewertung hinsichtlich Nutzen, Schaden und

auch finanzieller Konsequenzen solcher Früherkennungsmaßnahmen zu stellen, und zwar vor ihrer Verbreitung.

Ende 2002 wurde die erwartete S3-Leitlinie („3. Stufe: Erweiterung durch Evidenzbasierte Medizin“ zum Screening nach Prostatakarzinom mittels PSA-Bestimmung unter Verantwortung einer Reihe relevanter, fachkompetenter Institutionen vorgelegt. Die Leitlinie,

die zu einer positiven Bewertung der PSA-Bestimmung als Früherkennungsmaßnahme kommt, hat die Fachdiskussion belebt, In der Folge wurde sowohl durch eine ZDF-Sendung (Gesundheitsmagazin PRAXIS vom 23. Oktober 2002), eine Begleitbroschüre („Was Frauen wirklich wollen: gesunde Männer, www.zdf.de/ZDFde/download/O_1896,20001_05,00.pdf) als auch eine Bundesratsinitiative des Saarlandes die positive Bewertung dieser Untersuchung gesunder Männer hervorgehoben und Druck auf die Selbstverwaltung ausgeübt, ein PSA-Screening einzuführen. Wie in der Mammographie-Debatte wird den Darstellungen mit Etiketten wie „evidenz-basiert“ und „höchste wissenschaftliche Anforderungen“ ein respektables Aussehen verliehen.

Die Situation ist jedoch grundsätzlich anders als bei der Mammographie. Während dort Qualität, Aussagekraft und praktische Bedeutung der Studienergebnisse von nicht weniger als 7 großen randomisierten Studien erörtert werden, gibt es für das PSA-Screening nach Prostatakarzinom keine Ergebnisse randomisierter Studien, die für den Nutzen dieser Maßnahme sprechen. Die 53-Leitlinie stellt daher unmissverständlich fest: „Die Effektivität der Früherkennung beim männlichen Prostatakarzinom ist zur Zeit unbewiesen“ (S. 37). Sie steht damit in Einklang mit dem internationalen Kenntnisstand. Zwei große Studien laufen noch, ihre Ergebnisse werden erst in einigen Jahren vorliegen. Konsequenterweise kommt daher etwa die US Preventive Services Task Force in ihrer aktuellen Empfehlung zu der Einschätzung, ein Screening nach Prostatakarzinom nicht zu empfehlen: „Although potential harms of screening for prostate cancer can be established, the presence or magnitude of potential benefits cannot.“ ~Auch andere wichtige internationale Gremien sprechen sich gegen die Anwendung des PSA-Tests als Screeninguntersuchung aus. Die WHO äußert sich skeptisch und betont, dass bisher nicht gezeigt werden konnte, dass ein PSA-Screening die Mortalität an Prostatakarzinomen senkt.

Betrachtet und bewertet man die z.Zt. vorliegende Evidenz für den Nutzen eines Screenings nach Prostatakarzinom, so ist diese allerdings nicht nur nicht positiv, sondern unterstützt eher eine sehr skeptische Position: Die einzig geschlossene randomisierte Studie unter Einschluss von 46.000 Männern, die in der S3-Leitlinie nicht erwähnt wird, liefert ein negatives Ergebnis (3, 6). Mehrere epidemiologische Studien, die in den letzten beiden Jahren publiziert wurden und jeweils screening-intensive mit anderen Regionen verglichen, in denen weniger Screening gemacht oder dieses später begonnen wurde, konnten keine Anhaltspunkte dafür finden, dass sich die unterschiedliche Screening-Intensität auf die Mortalität an Prostatakarzinom auswirkte (<4, 7, 8, 9). Dies, obwohl Daten zur Zahl der Biopsien und Prostatektomien zeigten, dass sich das Screening in seiner Intensität deutlich unterschied: die Zahl der Prostatektomien war in screening-intensiven Regionen gegenüber Vergleichsregionen um den Faktor 6 erhöht (7). Eine Ausnahme bilden Daten aus

Österreich (2), wo eine deutliche Senkung der Mortalität im screening-intensiven Tirol gefunden wurde. Dieses Ergebnis wurde jedoch in einer folgenden altersspezifischen Auswertung stark relativiert (12).

Die Ergebnisse dieser Studien ziehen die Hypothese in Zweifel, die im Text der saarländischen Bundesratsinitiative als einziges Nutzen-Argument hervorgehoben wird, dass nämlich die Senkung der Mortalität an Prostatakarzinom, wie man sie in den USA seit Beginn der 90er Jahre beobachtet hat, auf eine Verbreitung von PSA-Bestimmungen zurückzuführen ist.

Unter Berücksichtigung dieses Kenntnisstandes müssten einer Empfehlung für ein Screening nach Prostatakarzinom, insbesondere der Neueinführung des PSA-Screenings, sehr überzeugende Argumente hinterlegt werden, die alle vorliegenden negativen Ergebnisse relativieren und den fehlenden direkten Nutzenbeleg ersetzen. Solche zwingenden Argumente sind nicht bekannt. Mit welchen, den ausstehenden Nutzenbeleg ersetzenden Erkenntnissen oder Argumenten die deutsche 53-Leitlinie eine positive Empfehlung rechtfertigt, ist der Leitlinie nicht zu entnehmen.

Die Anwendung von Screeningmaßnahmen macht alle Beteiligten zufrieden. Neben einer grundsätzlich positiven Wertschätzung des „Vorbeugen ist besser als Heilen“ findet aus verschiedenen Gründen ein negatives Feedback nicht statt und kann aus der Erfahrung der Teilnehmer und Anbieter gar nicht erwartet werden (10). Andererseits ist Screening ein Schadenspotenzial, welches sich theoretisch begründen, leider aber auch überzeugend empirisch belegen lässt, wie das Beispiel Neuroblastom-Screening eindrucksvoll gezeigt hat. Ohne evidenz-basierte Nutzenbewertung hätte man hier vor einigen Jahren eine positive Entscheidung getroffen und nie erfahren, dass das Screening zwar zu einer sehr deutlichen Steigerung der Zahl entdeckter Fälle, nicht aber zu einer Senkung der Mortalität führt (11). Ein Kommentar, der sich mit den zugrundeliegenden Problemen (z.B. ungenügende Kenntnis des natürlichen Krankheitsverlaufs, Überdiagnostik, Übertherapie) auseinandersetzt, weist auf Ähnlichkeiten zur Situation beim Prostatakarzinom hin (13).

Screeningmaßnahmen sind daher ein besonders gutes Beispiel für die Dringlichkeit unvoreingenommener methodisch sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung, wie sie z.B. in den noch laufenden Studien zum PSA-Screening praktiziert werden soll. Das Ergebnis steht aus.

Da zum PSAScreening kein Nutzenbeleg vorliegt, also auch nicht ausgeschlossen werden kann, dass mehr Männer von einer Teilnahme Schaden nehmen als Nutzen davontragen, da die bisherigen Studienergebnisse eher Skepsis nähren und keine zwingenden „Ersatz“argumente für ein Screening erkennbar sind, kann sich die positive Bewertung eines PSA-Screenings wie sie u.a. im Textvorschlag der vom Saarland eingebrachten EntschlieÙung des Bundesrates deutlich wird, nicht auf ausreichende Evidenz stützen. Im Gegenteil würde die konsequente, evidenz-basierte Empfehlung lauten, beim Angebot dieser Screeningmaßnahme große

Zurückhaltung zu üben, innerhalb und außerhalb der GKV. Anfragen von Männern wären mit sorgfältiger, umfassender Information, die insbesondere den fehlenden Nutzenbeleg und mögliche, auch ungünstige Konsequenzen ausdrücklich thematisiert, zu beantworten.

Broschüren wie diejenige des ZDF genügen diesem Anspruch zweifellos nicht. Sie stellen im Gegenteil ein abschreckendes Beispiel dar. Statt angemessener Aufklärung wird mit inhaltlich ungerechtfertigten Schuldzuweisungen und sozialem Druck agiert: „Woran liegt es dann, dass in Deutschland bei unnötig vielen Männern diese prinzipiell gut behandelbare Erkrankung oft zu spät erkannt wird? Die Antwort ist ganz eindeutig: Es liegt an ihnen selbst, denn die Deutschen sind leider regelrechte Früherkennungsmuffel. Den tatsächlichen Kenntnisstand zu Nutzen und Schaden eines PSA-Screenings erfährt der Leser dieser in Zusammenarbeit mit der Fachgesellschaft und dem Berufsverband erstellten Broschüre nicht.

Insbesondere bei so weitreichenden Entscheidungen wie der Propagierung von Screening-Maßnahmen sollten Konzepte einer Evidenzbasierten Medizin sowie das Instrument evidenzbasierter Leitlinien mit großer Sorgfalt eingesetzt werden und die umfassende Information der Betroffenen besonders ernst genommen werden, auch wenn damit — und das ist zu erwarten — die Teilnahmebereitschaft nicht stimuliert werden kann.

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

PD Dr. med. Matthias Perleth

für das DNEbM (vertreten durch den Vorstand G. Antes, G. Ollenschläger, H. Raspe, P. Sawicki)

Literatur

1.

Antes G (2001) Mammographie und evidenzbasierte Medizin Diskussion mit Etikettenschwindel. Dtsch Ärztebl 50: A3346-A3347.

2.

Bartsch G, Horninger W, Klocker H et al. (2001) Prostate cancer mortality after

introduction of prostate-specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol,

Austria. Urology 58: 417424.

3.

Boer R, Schröder FH (1999) Quebec randomized controlled trial on prostate cancer

screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate* 40: 130-131.

4.

Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA (2003) Trends in prostate cancer incidence and

mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 168: 31-35.

5.

Harns R, Lohr KN (2002) Screening for prostate cancer: an update of the evidence for

the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137: 917-929.

6.

Labrie F, Candas B, Dupont A et al. (1999) Screening decreases prostate cancer

death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial (see

comments). *Prostate* 38: 83-91.

7.

Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES (2002) Natural

experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer

mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *Br Med J* 325: 740-745.

8.

Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL (2000) Comparison of trends in prostate-cancer

mortality in England and Wales and the USA. *The Lancet* 355: 1788-1789.

9.

Perron L, Moore L, Bairati 1, Bernard P-M, Meyer F (2002) PSA screening and prostate cancer mortality. CMAJ 166: 586-591.

10.

Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJj (2002) Why is prostate cancer

screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative

feedback. Am J Med 113: 663-667.

11.

Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. (2002) Neuroblastom-Früherkennung.

Onkologe 8:1103-1108.

12.

Schulman CC, Anderson JB, Bangma CH, Marberger MJ (2002) Prevention and screening. European Urology Suppl. 1: 3-9.

13. Woods WG (2002) Substitute "prostate cancer" for "neuroblastoma"? J Clin Oncol 20: 1154-1155.