

Allgemeinmedizin und Familienmedizin  
Lehrbuch Duale Reihe, hrsg. von Michael Kochen  
Thieme Verlag

---

Das Kapitel A4 „Früherkennung und Umgang mit Risikofaktoren“ von JG Schmidt der 3. Auflage von 2006 findet sich hier:

→ weiterblättern (folgende Seiten)

---

Die erneuerte 4. Auflage ist 2012 erschienen.

→ siehe Probeseiten

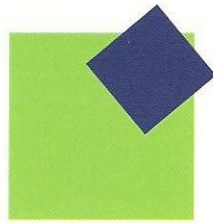
[www.paracelsus-heute.ch/cms/literatur/PDF/Lehrbuch2012Kapitel-A4.pdf](http://www.paracelsus-heute.ch/cms/literatur/PDF/Lehrbuch2012Kapitel-A4.pdf)

→ und Thieme-Webshop

<http://webshop.thieme.de/webshop/product/thieme/9783131413840/detail.jsf>



 MLP



Duale Reihe

Michael M. Kochen

# Allgemeinmedizin und Familienmedizin

3., vollständig  
überarbeitete Auflage



Thieme

## 4 Früherkennung und Umgang mit Risikofaktoren

Johannes G. Schmidt

► **Merke:** Früherkennungsmedizin ist Individualmedizin.

◀ **Merke**

Dieses Kapitel will durch die fallorientierte Darstellung von Chancen und Risiken von Screeninguntersuchungen in einige Grundlagen der **klinischen Epidemiologie** bzw. des „**critical appraisal**“ einführen. Dabei wird neben einer kritischen und systematischen Beurteilung der methodischen Validität von Studienergebnissen eine möglichst vollständige Quantifizierung von Nutzen und Risiken in Form absoluter Risiken verfolgt. Diese differenzierte Nutzenperspektive zeigt auf, dass generell abgefasste Screeningempfehlungen dem Patienten oft nicht gerecht werden. Menschlich und medizinisch sinnvoll sind individuelle Entscheidungen, die Werte und persönliche Präferenzen des Patienten einbeziehen. Die Allgemeinmedizin sollte diese Aufgabe erkennen und ihre Patienten wo nötig vor zu einseitiger Information der „Vorsorgeindustrie“ schützen.

### 4.1 Früherkennung

#### 4.1 Früherkennung

► **Definition:** Früherkennung will durch das Entdecken von Frühstadien gewisser Erkrankungen deren Verlauf verbessern.

◀ **Definition**

#### 4.1.1 Trugschlussmöglichkeiten bei der Bewertung von statistischen Angaben

##### 4.1.1 Trugschlussmöglichkeiten bei der Bewertung von statistischen Angaben

► **Fallbeispiel.** Eine **50-jährige Frau** leidet an einem vor zwei Wochen aufgetretenen Ikterus und zunehmend unter **Inappetenz und Brechreiz**. Seit dem Alter von 40 Jahren hatte sie wegen eines Brustkrebsfalles im Bekanntenkreis regelmäßig Mammographien durchführen lassen. Mit 44 Jahren wurde nun bei ihr ein auffälliger Röntgenbefund festgestellt, worauf die histologische Abklärung die **Diagnose eines Mammakarzinoms** ergab. Dank der Früherkennung wurde das Karzinom im Stadium I entdeckt. Mit Lebermetastasen wurde die Patientin nun (6 Jahre nach Diagnosestellung) hospitalisiert. Im Nachbarnbett befand sich eine zweite **50-jährige Frau**, bei der sich durch einen tastbaren, wachsenden Knoten vor 3 Jahren ein Mammakarzinom im Stadium III bemerkbar gemacht hatte. Metastasen waren nicht vorhanden. Vor kurzem führten jedoch heftige Schmerzen im Lendenbereich zur Diagnose von Knochenmetastasen. Eine Chemotherapie resultierte bei keiner der beiden Patientinnen in einer Remission, und sie starben kurz hintereinander nach kurzer Zeit – beide im Alter von 50 Jahren – an ihrem Mammakarzinom. Aufgrund der Früherkennung durch die Mammographie hatte die erste Patientin 6 Jahre überlebt, die zweite war bereits 3 Jahre nach dem Auftreten ihres Karzinoms gestorben.

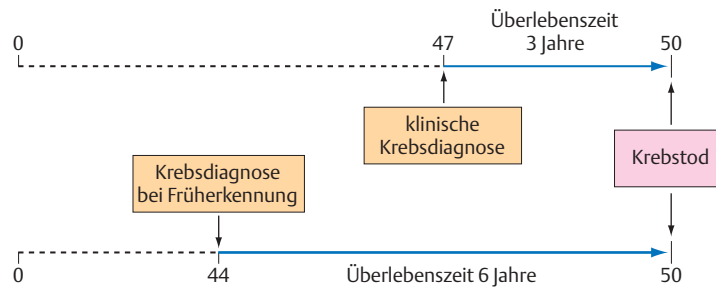
◀ **Fallbeispiel**

Die altbekannte Beobachtung, dass in einem frühen Stadium entdeckte Malignome eine bessere Prognose aufweisen und dass die Früherkennung die Überlebenszeit verlängert, findet sich auch in diesen beiden unterschiedlichen Krankengeschichten bestätigt. Doch hat die Früherkennung der ersten Patientin einen Nutzen gebracht? Bei genauer Betrachtung entspricht diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Früherkennung einer unerwünschten Wirkung. Die Krankheits- oder Leidensphase ist nämlich verlängert und die krankheitsfreie Zeit abgekürzt worden. Es lässt sich zwanglos die Möglichkeit vorstellen, dass bei der ersten Patientin der Krebs ohne Früherkennung auch erst im Alter von 47 Jahren im Stadium III erkennbar geworden wäre. Hätte umgekehrt die zweite Patientin an einer Früherkennung teilgenommen, so wäre ihr Karzinom vielleicht ebenfalls bereits im Stadium I im Alter von 44 Jahren entdeckt worden.

Die Verlängerung der Überlebenszeit entspricht einer unerwünschten Wirkung.

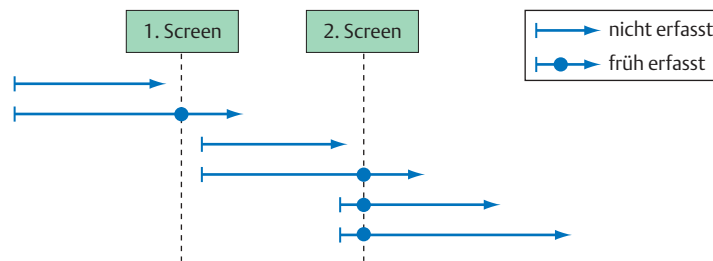
### A-4.1 Statistische Artefakte bei der Krebsfrüherkennung

#### 1. Verlängerung der Überlebenszeit (→) durch Diagnose-Vorverlegung (**lead-time bias**)



2. Im Gegensatz zu prognostisch günstigen, langsam wachsenden Karzinomen (→) werden schnell wachsende Tumoren (→) mit schlechter Prognose durch die Vorsorgeuntersuchung oft nicht er-

fasst, weil sie bereits im Intervall zwischen zwei Screening-Untersuchungen zu klinisch fassbarer Größe wachsen können (**length bias**).



3. Personen, die an Vorsorge-Programmen teilnehmen, sind oft gesünder als die „Verweigerer“. Durch Screening entdeckte Karzinome sind somit bei einer **Auswahl** von Patienten zu finden, die allgemein eine bessere Prognose haben. In der HIP-Früherkennungsstudie wiesen

die Verweigerinnen eine Gesamtsterberate von 77 pro 10 000 auf; die entsprechende Zahl in der Kontrollgruppe betrug 54 und 42 bei den Teilnehmerinnen (**healthy screenee bias**).

4. Aus dem Bestreben, kein Karzinom zu verpassen, können fraglich maligne Atypien und Frühstadien im Rahmen eines Screening-Programmes als Mammakarzinome **überdiagnostiziert** werden. Zudem können **histologisch** bösartige Karzinome **klinisch** stumm und gutartig verlaufen. Solche frühentdeckten „Nicht-Karzinome“ und stummen Karzinome weisen natürlich eine gute Prognose auf. In der BCDDP-

Früherkennungsstudie war bei einer Nachbeurteilung bei 17 % der kleinen bzw. bei 6 % aller entdeckten „Brustkrebs“ strittig, ob es sich wirklich um Karzinome handelte. Eine dänische Autopsiestudie fand bei einem Viertel aller Frauen malignes Brustdrüsengewebe, wovon nur ein Drittel während Lebzeiten zu einer manifesten Brustkrebs-Erkrankung geführt hatte (**overdiagnosis bias**).

Die **vermeintliche Verlängerung der Überlebenszeit** ergibt sich aus einer Reihe von statistischen Artefakten (Abb. A-4.1).

Diese **vermeintliche Verlängerung der Überlebenszeit** ist als „lead-time bias“ (Bias = Verfälschungseffekt) beschrieben worden. Dass in einem Früherkennungsprogramm entdeckte Karzinome immer eine „bessere Prognose“ aufweisen **müssen** als Karzinome, die sich durch ihre bereits fortgeschrittene Größe selbst bemerkbar machen, ist eine zwingende Folge einer Reihe weiterer Fallstricke und Verfälschungseffekte (Abb. A-4.1).

#### Merke

► **Merke:** Untersuchungen, die nicht das Design einer randomisiert kontrollierten Langzeitstudie aufweisen, können Wirksamkeit und Nutzen einer Früherkennung nie belegen.

Zeigt eine nicht randomisierte Studie angeblich einen Nutzen einer Maßnahme, ist fast immer ein **selection bias** (Bias = Verfälschungseffekt) zu finden.

Besonders hervorzuheben ist der „healthy screenee bias“, eine spezielle Variante eines „**selection bias**“. Zeigt eine nicht randomisierte Studie angeblich einen Nutzen einer Maßnahme, ist fast immer ein selection bias zu finden. Ein sehr aktuelles und prominentes Beispiel ist die Hormonersatztherapie, die aufgrund eines solchen Bias bzw. einer methodischen Fehlinterpretation lange als präventiv nützlich angepriesen worden ist, obwohl sie in Wahrheit Morbidität und Mortalität erhöht (wie die neuen, randomisiert kontrollierten Studien zeigen). Frauen mit Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden zurzeit der früheren, nicht randomisierten Studien keine Hormone verschrieben, sodass die Hormongruppe schon aus diesem Grund eine Selektion der Frauen ohne Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellte.

Auch für die Selbstuntersuchung der Brust gibt es Studien, die eine 30%ige Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch die regelmäßige Selbstuntersuchung nahe legen wollten. Mitglieder von engagierten Frauengruppen, die zudem die Selbstuntersuchung freiwillig mitmachten, wurden mit der entsprechenden weiblichen Durchschnittsbevölkerung verglichen. Hier erkennt man sofort den „healthy complier bias“, auch eine Form des selection bias.

► **Merke:** Wird in einer nicht randomisierten Studie ein Nutzen einer medizinischen Maßnahme postuliert, ist fast immer ein **selection bias** zu finden. Ein selection bias kann sogar einen Nutzen vortäuschen, wo ein Schaden vorhanden ist.

◀ **Merke**

#### 4.1.2 Der Nutzen einer „Späterkennung“

#### 4.1.2 Der Nutzen einer „Späterkennung“

► **Fallbeispiel.** Eine 79-jährige Patientin musste ich notfallmäßig aufsuchen und wegen einer Hemiparese sowie soporösem Zustand mit **Verdacht auf einen zerebralen Insult** ins Spital einweisen. Die Patientin starb bereits am nächsten Morgen. Nennenswerte Erkrankungen waren früher nie aufgetreten und auch eine Hypertonie hatte keine bestanden. Vor 5 Jahren war der Patientin einmal ein einseitiger Flüssigkeitsabgang aus der linken Mamille aufgefallen, der nach wenigen Tagen wieder spontan verschwand. Weil sie keine weiteren Abklärungen wünschte und ich sie nicht dazu drängte, wurde auch der sich entwickelnden geringfügigen Einziehung der Brustwarze nur „zugeschaut“. Die nach dem schnellen Tod durchgeführte Autopsie ergab eine ischämische Genese des Insultes, und die bei dieser Gelegenheit nun durchgeführte Histologie ergab, dass sich hinter der seit 5 Jahren bestehenden Mamma-symptomatik ein Karzinom verborgen hatte.

◀ **Fallbeispiel**

Vom Standpunkt der möglichst frühen Diagnose hätte die Brustkrebsdiagnose nach den ersten verdächtigen Symptomen erfolgen müssen. Das Mammakarzinom hatte aber gar kein Unheil angerichtet, weil eine „**kompetitive**“ **Mortalitätsursache** dem Karzinom zuvorkam. Die „Späterkennung“ post mortem war in diesem Fall die glücklichste Lösung für die Patientin. Unerkannte, „stumme“ Mammakarzinome sind nicht selten. Eine detaillierte histologische Gewebsanalyse bei verstorbenen Frauen zeigte bei einem Viertel maligne Brustdrüsenveränderungen; nur knapp ein Drittel dieser Malignome jedoch war vor dem Tod bekannt. Eine erfolgreiche Früherkennung bei den übrigen zwei Dritteln dieser Karzinomträgerinnen hätte nur unnötiges Leid ohne Nutzen gebracht.

► **Merke:** Dem Postulat der Früherkennung in einigen Fällen muss das Postulat der „Späterkennung“ in anderen Fällen gegenübergestellt werden. Eine nützliche und subtile Medizin besteht in der Kunst, möglichst vielen Patienten mit okkultem Krebs eine Diagnose mit entsprechender Therapie zu ersparen, wenn die Chance groß ist, dass sie an anderen Krankheiten sterben werden.

◀ **Merke**

Mit dieser Einsicht gerät die Früherkennungsmedizin schlagartig in ein kompliziertes und für den Hausarzt interessantes Spannungsfeld, in dem sich die Entscheidungsfindung gegenüber Krebsdiagnose und Krebsfrüherkennung bewegen muss.

#### 4.1.3 Falsche Testergebnisse beim Screening

#### 4.1.3 Falsche Testergebnisse beim Screening

Das Maß für die Richtigkeit eines positiven, pathologischen Testresultats ist der „positive Vorhersagewert“ (positive predictive value: PPV) oder die „Nachtestwahrscheinlichkeit“. Definition und Berechnung dieses Wertes ergeben sich aus der in Abb. A-4.2 dargestellten sog. Vierfeldertafel.

Der „positive Vorhersagewert“ ist das Maß für die Richtigkeit eines positiven Testresultats.

⊙ A-4.2

⊙ A-4.2 Vierfeldertafel („Two-by-two table“)

		Krankheit		
		+	-	
Test	+	richtig positive <b>a</b>	falsch positive <b>b</b>	<b>Test-positive</b>
	-	falsch negative <b>c</b>	richtig negative <b>d</b>	
		<b>Kranke</b>	<b>Gesunde</b>	

Sensitivität	=	$\frac{\text{richtig positive}}{\text{alle Kranken}}$	=	$\frac{a}{a+c}$
Spezifität	=	$\frac{\text{richtig negative}}{\text{alle Gesunden}}$	=	$\frac{d}{b+d}$
PPV	=	$\frac{\text{richtig positive}}{\text{Testpositive}}$	=	$\frac{a}{a+b}$
NPV	=	$\frac{\text{richtig negative}}{\text{Testnegative}}$	=	$\frac{d}{c+d}$
Prävalenz	=	$\frac{\text{Kranke}}{\text{Alle}}$	=	$\frac{a+c}{a+b+c+d}$

▶ Fallbeispiel

▶ **Fallbeispiel.** Die **Mammographie** weist in den Händen geübter Radiologen eine Spezifität für die Krebserkennung von etwa 95% auf, d. h. auf 95 richtig negative Untersuchungsergebnisse kommen 5 falsch positive.

Eine Frau wird zur diagnostischen Mammographie überwiesen, weil ein klinisch krebserdächtiger Mammaknoten festgestellt worden ist (ca. 20% Wahrscheinlichkeit für Krebs). Der Mammographie-Befund lautet: „Dringender Krebsverdacht“.

Eine andere Frau im Alter von ungefähr 60 geht zum Mammographiescreening; die Vortestwahrscheinlichkeit bei ihr beträgt etwa 1 zu 150 bzw. 0,7% (Prävalenz undiagnostizierter Mammakarzinome in der Zielgruppe der Frauen ohne Mammakarzinom). Der Befund lautet auch hier: „Dringender Krebsverdacht“.

Mit wie großer Wahrscheinlichkeit steckt hinter den positiven Mammographien tatsächlich ein Karzinom? Die Berechnung erfolgt anhand der Vierfeldertafel, die sehr unterschiedlichen Ergebnisse für die erste und die zweite Frau sind in Abb. A-4.3 dargestellt.

⊙ A-4.3

⊙ A-4.3 Der diagnostische Wert (positiver Vorhersagewert) einer Mammographie: Vergleich klinischer Befunde mit Screening-Ergebnis

**Beispiel 1: Klinische Situation, Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit 1 : 5**

Etwa in einem von fünf Fällen dürfte hinter einem verdächtigen Mammaknoten ein Karzinom stecken.

In die Tafel werden (als Beispiel) 100 Kranke und 400 Gesunde eingesetzt (1 : 5)

		Mammakarzinom		
		+	-	
Mammographie	+	75	20	95
	-	25	380	405
		100	400	500

Spezifität 95% (380 richtig negative : 400 Gesunde)  
 Positiver Vorhersagewert = 79% (75 richtig positive : 95 Test-positive)

**Beispiel 2: Screening-Situation, Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit 1 : 150**

In die Tafel werden (als Beispiel) 100 Kranke und 14 900 Gesunde eingesetzt (1 : 150)

		Mammakarzinom		
		+	-	
Mammographie	+	75	745	820
	-	25	14 155	14 180
		100	14 900	15 000

Spezifität 95% (14 155 richtig negative : 14 900 gesunde)  
 Positiver Vorhersagewert = 9% (75 richtig positive : 820 Test-positive)

▶ Merke

▶ **Merke:** Beim Screening werden unweigerlich viele „verdächtige“ Personen herausgefiltert, bei denen die gesuchte Krankheit gar nicht vorliegt.

Die mögliche Vermutung, eine krebserdächtige Mammographie würde kraft der 95%igen Spezifität mit 95% Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom anzeigen, wäre weit verfehlt. Beim Mammographiescreening liegt die Nachtestwahrscheinlichkeit eines positiven Befundes unter 10%! Die mammographische Abklärung eines klinisch zu etwa 20% verdächtigen Knotens ergibt mit einer positiven Mammographie hingegen eine rund 80%ige Sicherheit, dass ein Karzinom vorliegt (zu unsicher für einen Therapieentscheid, die Histologie lässt sich durch die Mammographie nicht ersetzen).

Die Richtigkeit eines positiven Untersuchungsergebnisses unterscheidet sich in der Früherkennungs- und Risikofaktorenmedizin somit gewaltig von der Spezifität der Untersuchung. Die Richtigkeit eines positiven, pathologischen Ergebnisses hängt immer entscheidend von der Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz der Krankheit in der Zielgruppe) ab.

Bei der **Krebsfrüherkennung** ist es folglich weder zu vermeiden, dass eine große Zahl Frauen mit einem Krebsverdacht konfrontiert wird, der sich dann als unbegründet herausstellt, noch dass eine gewisse Zahl Frauen eine Krebsdiagnose bekommt, obwohl diese sogar gesund sind. Beim Screening nimmt auch der positive Vorhersagewert der histologischen Diagnose ab (s. „overdiagnosis bias“ in Abb. A-4.1). Außerdem kann die Histologie nie zwischen klinisch maligne und klinisch benigne unterscheiden, worauf es am Schluss eigentlich ankäme.

Beim **Risikofaktorenscreening** ist es unvermeidbar, dass ein großer Teil der Zielgruppe zu „Risikopatienten“ erklärt wird, obwohl diese die zu verhütende Krankheit nie bekommen werden.

► **Merke:** Die Richtigkeit eines positiven, pathologischen Untersuchungsergebnisses hängt entscheidend von der Vortestwahrscheinlichkeit der gesuchten Krankheit ab. Bei Screeninguntersuchungen sind pathologische Ergebnisse mehrheitlich falsch (falsch positiv).

Die Richtigkeit eines positiven, pathologischen Ergebnisses hängt immer entscheidend von der Vortestwahrscheinlichkeit ab.

◀ **Merke**

#### 4.1.4 Falsche Nutzendarstellung und absolutes Risiko

Die **klassische Epidemiologie** leitet sich u. a. von den Beobachtungen John Snows in der Mitte des 19. Jahrhunderts ab. Dieser konnte aufgrund des minutiös beobachteten Zusammenhangs zwischen einer Cholera-Epidemie und dem Genuss von Trinkwasser aus bestimmten Brunnen in London eine wirksame Präventionsmaßnahme vorschlagen: Das Absperrern von Brunnen. Dieses klassische Modell der Präventivmedizin unterscheidet sich von der Früherkennung als Präventionsmaßnahme aber ganz entscheidend: Es wurde nicht die gesamte von der Epidemie betroffene Bevölkerung individuellen Untersuchungen bzw. medizinischen Maßnahmen zugeführt, sondern es wurden lediglich einige Brunnen „behandelt“. Dass dadurch – sagen wir 25% – weniger Todesfälle auftraten, ist bereits eine gute Information, die den Nutzen dieser Maßnahme belegen kann. Ganz anders ist es bei individuumsbezogenen Maßnahmen, die wir mit den Maßstäben der **klinischen Epidemiologie** beurteilen müssen.

#### 4.1.4 Falsche Nutzendarstellung und absolutes Risiko

Das klassische Modell der Präventivmedizin unterscheidet sich von der Früherkennung als Präventionsmaßnahme, die nach den Maßstäben der klinischen Epidemiologie zu beurteilen ist.

► **Fallbeispiel.** Eine 55-jährige Frau fragt am Ende der Konsultation **nach meiner Meinung zur Mammographie als Vorsorgeuntersuchung**. Zeitungen und Fernsehen würden zunehmend kritisch darüber berichten, und sie frage sich, ob sie diese Untersuchung machen lassen sollte, zu der sie ihr Gynäkologe immer wieder drängt.

◀ **Fallbeispiel**

Wie können wir einen Nutzen in aussagekräftige und möglichst präzise Begriffe fassen? Wir wissen heute aus einer Reihe großer randomisiert kontrollierter Studien, dass sich durch eine **mammographische Vorsorge** die **Brustkrebssterblichkeit** bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren möglicherweise um rund 25% senken lässt. Frühere Fall-Kontroll-Studien hatten eine Senkung um 45–70% nahe gelegt; dies illustriert die beträchtlichen Verfälschungen der Resultate nicht randomisierter Studien. Die weit bescheideneren Resultate

Die positiven Ergebnisse der großen randomisiert kontrollierten Studien werden heute in einer systematischen Übersicht der Cochrane Collaboration infrage gestellt.

Die Unterscheidung von absoluter gegenüber einer relativen Risikoreduktion ist in der Praxis unumgänglich.

#### 4.1.5 „Natural history“

Die „natural history“ beschreibt die Verlaufsmöglichkeiten einer Krankheit.

Eine Früherkennung ohne Nutzen verlängert nur die Krankheitszeit (Diagnoseverlegung). Viele Mammakarzinome weisen eine frühe Mikrometastasierung auf, bevor eine Früherkennung technisch möglich ist. Kompetitive Mortalität sorgt dafür, dass die Mehrheit der Brustkrebspatientinnen mit oder ohne Früherkennung nie an ihrem Karzinom sterben wird.

Die Gruppe von Karzinomen, die streng lokal bzw. regionär wachsen und durch Früherkennung beeinflussbar sind, ist noch relativ spät wirksam zu behandeln.

der randomisiert kontrollierten Studien werden in einer systematischen Übersicht der Cochrane Collaboration infrage gestellt, u.a. weil nur die alten, methodisch fehlerhafteren Studien eine Senkung der Brustkrebstodesrate zeigten und die neueren nicht. Zur gedanklichen Übung und im Wissen, dass eine „fehlerfreie“ Wirksamkeit der Früherkennung auf die Brustkrebsmortalität methodisch umstritten ist, prüfen wir die praktische Bedeutung einer 25%igen Sterblichkeitssenkung. Ist das viel?

Eine relative, 25%ige Reduktion der Brustkrebsmortalität entspricht ungefähr einer absoluten Abnahme von 4 auf 3 Krebstodesfällen in 10 000 Frauenjahren. Dies ist die Verhütung eines Krebstodesfalles pro 1000 Frauen in 10 Jahren („**Number needed to screen**“). Ein Vergleich: Eine Frau, die das Autofahren aufgibt, um ihr Verkehrssterblichkeitsrisiko auf dasjenige einer Fußgängerin zu senken, kann eine etwa fünfmal höhere Sterblichkeitsabnahme erwarten als mit der Teilnahme an einem Mammographieprogramm. Diese Information in Form absoluter Risiken sagt unserer 55-jährigen Patientin konkret und genau, was ihr die Brustkrebs-Vorsorge bringen könnte. Im Individualfall sind immer Angaben in Form des absoluten Risikos bzw. der NNT (Number needed to treat/screen) nötig, um den Nutzen konkret zu machen. Dazu eignet sich oft auch die mögliche Änderung der „Gesundbleibwahrscheinlichkeit“: Mit dem Screening überlebt unsere Patientin die nächsten 10 Jahre mit 99,7% ohne Brustkrebstod; ohne Screening sind es 99,6%.

Die relative Risikoreduktion ist der Quotient der Sterberaten mit oder ohne Intervention. Die absolute Risikoreduktion ist die **Differenz** zwischen diesen beiden Raten, die „Number needed to treat/screen“ (NNT) der reziproke Wert dieser Differenz.

#### 4.1.5 „Natural history“

Die Herausforderung, den richtigen Weg zwischen Früh- und Späterkennung zu finden und zu definieren, erfordert Kenntnisse der Verlaufsmöglichkeiten der entsprechenden Krankheit („natural history“).

Der natürliche Verlauf des Mammakarzinoms ist dadurch gekennzeichnet, dass viele Mammakarzinome bereits eine frühe **Mikrometastasierung** aufweisen, bevor eine Früherkennung technisch möglich ist. Der Tumor in der Brust ist dann gleichsam nur die auffälligste „Metastase“ eines primär systemischen Geschehens. Die frühzeitige Entfernung eines solchen Mammakarzinoms hat keinen Einfluss mehr auf den Krankheitsverlauf. Diese Karzinome bilden eine große Gruppe, bei der die Früherkennung ohne Nutzen ist und nur die Krankheitszeit verlängert (Diagnoseverlegung).

Weil Frauen auch an anderen Krankheiten sterben, führte schon immer weniger als die Hälfte der Mammakarzinome zum Tod. Diese „kompetitive“ Mortalität sorgt also dafür, dass die Mehrheit der Brustkrebspatientinnen mit oder ohne Früherkennung nie an ihrem Karzinom sterben wird. Diese Gruppe hat von der Früherkennung deshalb ebenfalls nur Nachteile zu erwarten: einerseits durch eine Verlängerung der Krankheitsphase, andererseits durch das nicht seltene Entdecken eines Mammakarzinoms, das lebenslanglich stumm geblieben wäre.

Paradoxerweise hat eine von Studie zu Studie laufend sensitiver gewordene Früherkennung in den neueren Studien eine kleinere Mortalitätssenkung gebracht (Screeningsensitivität = Anteil der Karzinome, die so früh und klein erfasst werden, dass sie im Intervall zweier Untersuchungen nicht zu manifesten Tumoren auswachsen). Zudem scheint die Beeinflussung der Sterblichkeit durch die Früherkennung ausgeprägter bei Karzinomen mit bereits bestehenden Lymphknotenmetastasen als bei Frühformen (Stadium I), obwohl ein Lymphknotenbefall die Prognose verschlechtert.

Dies könnte bedeuten, dass die Gruppe von Karzinomen, die streng lokal bzw. regionär wachsen und durch die Früherkennung beeinflussbar sind, offenbar noch relativ spät wirksam zu behandeln ist. Eine Heilbarkeit scheint somit auch bei einem Lymphknotenbefall gegeben zu sein, falls der natürliche Ver-



lauf des vorliegenden Tumors ein streng lokales und kein systemisches Wachstum vorsieht. Alternativ könnten diese paradoxen Beobachtungen aber ebenfalls als Indiz dafür verstanden werden, dass die „erfolgreichen“ Screeningstudien methodisch fehlerhaft sind und dass sogar eine kleine Wirkung der Früherkennung auf den Verlauf fraglich ist (s. Systematische Review der Cochrane Collaboration).

Ganz generell weisen die Daten zur „natural history“ des Mammakarzinoms darauf hin, dass nicht unbedingt die erfolgreiche frühe Entfernung von Krebszellen den Verlauf bestimmt, sondern die klinische Gutartigkeit bzw. Aggressivität des Karzinoms oder die Widerstandskraft des Wirts. Diese werden durch eine Früherkennung nicht verbessert. Es zeigt sich aber auch, dass eine technisch immer bessere, sensitivere Früherkennung die Heilbarkeit der Mammakarzinome noch nicht verbessert, sondern durch zunehmende Überdiagnose unerwünschte Auswirkungen zur Folge haben könnte. Ein echter Nutzen technischer Verbesserungen ließe sich nur durch neue randomisiert kontrollierte Studien belegen.

#### 4.1.6 Gesamtnutzen von Screening

Nutzen entsteht erst, wenn **erwünschte** Wirkungen die **unerwünschten** Wirkungen überwiegen, wenn wir sie in Form absoluter Risiken gegenüberstellen. Eine Berechnung der nützlichen und nachteiligen Auswirkungen des Mammographie-Screenings zeigt bei der optimistischen Annahme, dass die strittigen Studienergebnisse „fehlerfrei“ sind, folgende Bilanz (Tab. A-4.1).

Eine krebbsverdächtige Mammographie führt nur in einem von rund 250 Fällen zur Verhütung eines Krebstodesfalls; 249-mal sind gleichzeitig weitere Abklärungen sowie 10 zusätzliche Krebsdiagnosen (vgl. Überdiagnose) und rund 30-mal eine Verlängerung der Krankheitsphase in Kauf zu nehmen. Der Einfluss des Brustkrebscreenings auf die Todesfälle insgesamt ist ungewiss.

Meine Patientin hat sich angesichts der Nachteile gegen eine Teilnahme an der Brustkrebsvorsorge entschieden. (Sie meinte noch, das Autofahren möchte sie trotz des Vergleichs nicht aufgeben.)

Nicht jede Frau bzw. Patientin wird sich hier unbedingt gleich entscheiden. Wenn jemand stark an Vorsorgeuntersuchungen als Schutz vor Krebs glaubt, kann – je nach Ausmaß der oft zu leichtfertig geschürten Krebsangst – eine Mammographie manchmal subjektiv eine beruhigende Wirkung haben. Der objektive „Beruhigungswert“ einer Mammographie lässt sich berechnen: 25 % der Karzinome lassen sich nicht durch die Früherkennung erfassen und treten

Ganz generell weisen die Daten zur „natural history“ des Mammakarzinoms darauf hin, dass nicht die erfolgreiche frühe Entfernung von Krebszellen den Verlauf bestimmt, sondern die klinische Gutartigkeit bzw. Aggressivität des Karzinoms oder die Widerstandskraft des Wirts.

#### 4.1.6 Gesamtnutzen von Screening

Nutzen entsteht erst, wenn **erwünschte** Wirkungen die **unerwünschten** Wirkungen überwiegen.

**A-4.1 Nutzen, Aufwand und Risiken des Mammographiescreenings im Vergleich**

**A-4.1**

<i>Art des Nutzens oder Aufwandes</i>	<i>Auswirkungen pro 100 000 Frauenjahre</i>	<i>Pro verhütetem Krebstodesfall („Number needed to treat/harm“)</i>
Verhütete Brustkrebstodesfälle	6,2	–
Verminderung von fortgeschrittenen Stadien (Stadium II–IV)	29	–
Todesfälle an allen Ursachen	?	–
Krebsfallzunahme durch Überdiagnose	52	8,4
Screeningmammographien	ca. 39 000	6300
Krebsverdacht nach Screeningmammographie	ca. 1500	250
Krebsverdacht nach Zusatzmammographie, Zytologie	ca. 600	100
Frühentdeckung mit Verlängerung der Krankheitsphase	ca. 180	30

im Screeningintervall auf, weil sie zum Screeningzeitpunkt für eine mammographische Erkennung noch zu klein waren. Der in Abb. A-4.2 erwähnte negative Vorhersagewert ist, wie sich aus dem Schema unschwer erkennen lässt, ein Maß für die Sicherheit, mit der eine unverdächtige Früherkennungsuntersuchung einen Krebs ausschließt. Dieser negative Vorhersagewert beträgt in der Screening-Situation 99,8% (14155 : 14180 gemäß Abb. A-4.3). Die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms vor der Untersuchung beträgt 1 : 150 = 0,7%, die Wahrscheinlichkeit der Karzinomfreiheit entsprechend 99,3%. Der objektive „Beruhigungswert“ einer Mammographie beträgt somit lediglich 0,5%, d. h. 99,8 statt „nur“ 99,3% Sicherheit. Im Lichte aufgeklärter Kenntnisnahme ist dies praktisch das Gleiche. Als nicht durchschaute Beruhigung „verkauft“, funktioniert dieser „Ablass“ jedoch heute noch, und subjektiv kann man verschiedener Meinung sein.

## 4.2 Umgang mit Risikofaktoren

### 4.2.1 Unechte statistische Zusammenhänge

Beim **Risikofaktorenscreening** geht es um das Herausfiltern von behandelbaren symptomlosen Funktionsstörungen, die mit einem erhöhten Risiko einer späteren Krankheit verbunden sind.

Zum Nachweis, dass ein Risikofaktor einer Erkrankung vorausgeht, sind prospektive Studien nötig.

Die **Kausalität eines Risikofaktors** lässt sich erst im „Experiment“ einer kontrollierten Langzeitstudie schlüssig beweisen.

Für nichtkausale Risikofaktoren wird häufig der Begriff „**Risikoindikator**“ verwendet.

## 4.2 Umgang mit Risikofaktoren

### 4.2.1 Unechte statistische Zusammenhänge

Beim **Risikofaktorenscreening** geht es nicht um das Entdecken von Frühstadien potenziell aggressiver Erkrankungen, sondern um das **Herausfiltern von behandelbaren symptomlosen Funktionsstörungen, die mit einem erhöhten Risiko einer späteren Krankheit verbunden sind**. Das Vorliegen eines Risikofaktors zeigt also eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer späteren Folgekrankheit an. Zum Nachweis, dass ein Risikofaktor einer Erkrankung vorausgeht, sind prospektive Studien nötig. So ist beim Auftreten eines zerebralen Insultes häufig ein erhöhter Blutdruck als Reaktion auf die akute Erkrankung festzustellen. Erst der Nachweis in Kohortenstudien, dass eine **vorbestehende** Hypertonie mit einer überdurchschnittlichen Insultrate verknüpft ist, lässt die Hypertonie als echten Vorläufer des Schlaganfalls und nicht nur als akute pathophysiologische Reaktion im Moment des Schlaganfalls erkennen. Auch bei Erfüllung dieser Bedingung ist die **kausale Rolle** eines Risikofaktors noch nicht bewiesen. So sind beispielsweise hohe Triglyzeridspiegel mit einer erhöhten Herzinfarktrate verknüpft. Weil hohe Triglyzeride jedoch in der Regel mit einer Hypercholesterinämie vergesellschaftet sind, die den kausalen Herzinfarktrisikofaktor darstellt, ist die Beziehung zwischen Triglyzeriden und Infarktrate vom „Störfaktor“ Cholesterin „abhängig“ (confounding bias). Eine unabhängige Assoziation kann dann immer noch (als „Epiphänomen“) vorgetäuscht sein, wenn Confounder (noch) nicht bekannt sind. So ist ein in guten Prospektivstudien aufgezeigter unabhängiger Risikofaktor mit einiger Wahrscheinlichkeit ein kausaler Vorläufer der entsprechenden Krankheit, bewiesen ist die Kausalität aber dadurch noch nicht.

Die **Kausalität eines Risikofaktors** lässt sich erst im „Experiment“ einer kontrollierten Langzeitstudie schlüssig beweisen. Führt die Ausschaltung bzw. Milderung eines Risikofaktors zu einer Abnahme der Krankheitshäufigkeit, ist die Kausalität erwiesen. So beweist die Senkung der Infarktrate durch eine Cholesterinsenkung die kausale Rolle des Cholesterins für den Herzinfarkt (außer, die entsprechenden Lipidsenker wirken über einen bisher unbekanntem Weg; streng genommen ist die Wirkung der Lipidsenker, und nicht der Cholesterinsenkung, bewiesen).

Die in der Primärprävention weitgehend fehlende Senkung der Herzinfarktrate durch eine Hypertoniebehandlung dagegen lässt an der kausalen Rolle der Hypertonie für den Herzinfarkt zweifeln, auch wenn die Hypertonie ein gesicherter ursächlicher Risikofaktor für den Hirnschlag darstellt. Für nichtkausale Risikofaktoren wird häufig der Begriff „**Risikoindikator**“ verwendet. Wird ein (neuer) Risikofaktor postuliert, so ist also zu prüfen, ob er schon vor der Krankheit bestand, ob er unabhängig von anderen Faktoren ist und ob kontrollierte Studien die Kausalität bewiesen haben.

## 4.2.2 Absolutes Risiko – bedeutungslose Risikofaktoren bei Gesunden

## 4.2.2 Absolutes Risiko – bedeutungslose Risikofaktoren bei Gesunden

► **Fallbeispiel.** Ein 50-jähriger Patient will sein Cholesterin bestimmen lassen, denn er habe gehört, dass jeder erwachsene Mensch seinen Cholesterinspiegel kennen müsse, weil bei einem hohen Cholesterin das Infarktrisiko 50% höher sei. Ich kenne den Patienten seit einiger Zeit: Er kommt öfters wegen eines Ohrpompfes in die Praxis, der dann herausgespült werden muss. Ein einmal damit verbundenes Ohrgeräusch ließ mich den Blutdruck messen, der 135/80 betrug. Der Patient ist Nichtraucher.

### ◀ Fallbeispiel

Was wir recht genau voraussagen können, sind abstrakte **Gruppenrisiken**. So werden aufgrund der Framingham-Studie beispielsweise innerhalb von sechs Jahren von einer Gruppe von 100 nichtrauchenden normotonen 50-jährigen Männern mit einem Cholesterin von 7,3 mmol/l sechs einen Infarkt erleiden (in Europa: drei), von 100 Männern mit einem Cholesterin von 5,4 mmol/l sind es vier (in Europa: zwei). Welche der Männer einen Infarkt bekommen werden, lässt sich anhand des immerhin deutlich unterschiedlichen Cholesterinspiegels aber nicht voraussagen.

Abstrakte **Gruppenrisiken** können recht genau vorausgesagt werden.

Im **Individualfall** ist es praktisch das Gleiche, ob die Chance, infarktfrei zu bleiben, 98% oder 97%, bzw. das Infarktrisiko 3% oder 2% beträgt. Ein Patient ohne weitere Risikofaktoren weiß somit ohne Kenntnis seines Cholesterinspiegels praktisch gleich viel über sein Infarktrisiko wie mit der Bestimmung seines Cholesterins. Das vom Patienten vernommene 50% höhere Risiko ist eine wenig relevante Information in Form des relativen Risikos. Absolut ist das Risiko nur 1% höher. Entsprechend könnte er im Falle eines hohen Cholesterins durch eine 6 Jahre dauernde Behandlung nur gerade 1% Nutzenchance erwarten (die NNT pro Jahr wäre 600!).

Für den **Individualfall** ist praktisch keine Voraussage möglich.

Der **Cholesterinwert als isolierter Risikofaktor** muss deshalb als klinisch irrelevant betrachtet werden, und tatsächlich haben viele Expertenempfehlungen begonnen, von einem generellen Cholesterinscreening in der gesunden Bevölkerung abzusehen. Auch die Verwendung des HDL/LDL-Quotienten verändert diesen Sachverhalt nicht, denn die leicht höhere Spezifität dieses Parameters verbessert die Infarktvorhersage beim Cholesterin als isoliertem Risikofaktor nicht. Eine niedrige Vortestwahrscheinlichkeit bei Gesunden ohne weitere Risikofaktoren führt zwangsläufig zu einer irrelevant niedrigen Nachtestwahrscheinlichkeit. Der HDL-Wert verändert diese Wahrscheinlichkeit nur sehr geringfügig, und die HDL-Bestimmung entspricht deshalb meist nur einer unnötigen Ressourcenverschwendung.

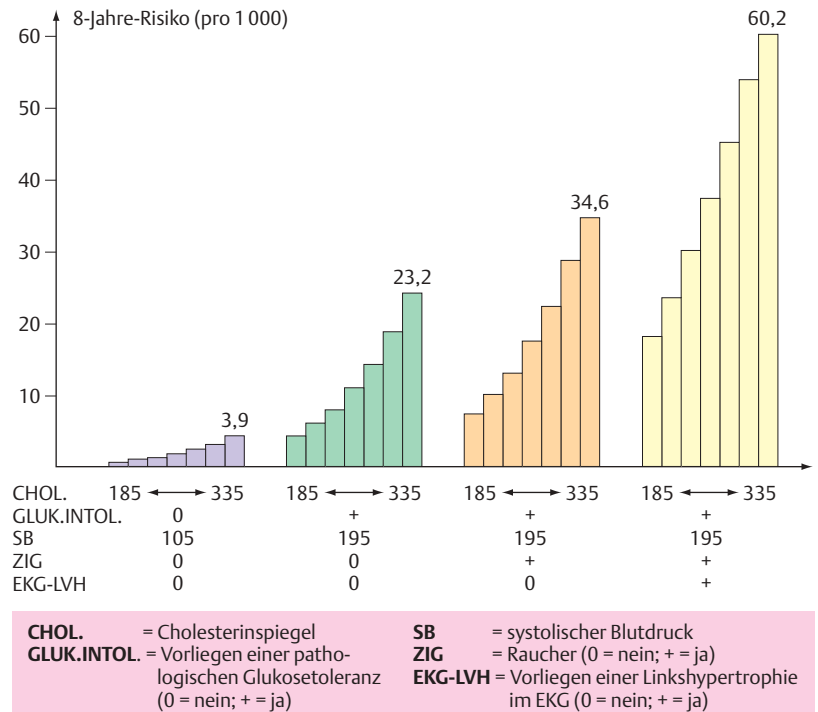
Der **Cholesterinwert als isolierter Risikofaktor** kann als klinisch irrelevant betrachtet werden, deshalb werden von Experten generelle Cholesterinscreenings in der gesunden Bevölkerung nicht empfohlen.

Das Infarktrisiko hängt nicht nur vom Cholesterinspiegel, sondern von einer Reihe **weiterer Risikofaktoren** ab. Dabei darf nicht übersehen werden, dass viele Infarkte auch ohne Vorliegen von Risikofaktoren entstehen können. **Die bisher bekannten und gesicherten Risikofaktoren erklären nur knapp die Hälfte aller Infarkte.** Eine Kumulation von Risikofaktoren erhöht das Erkrankungsrisiko überdurchschnittlich. Abb. A-4.4 (ein Ergebnis der bekannten Framingham-Studie) zeigt die Abhängigkeit der Infarktrate von verschiedenen Risikofaktoren. So hat z. B. ein 35-jähriger Mann mit einem sehr hohen Cholesterin (335 mg/dl = 8,66 mmol/l) und einem gleichzeitig niedrigen Blutdruck das gleiche Infarktrisiko (rund 0,4% in 8 Jahren) wie ein gleichaltriger Mann mit sehr niedrigem Cholesterin (185 mg/dl = 4,78 mmol/l), der jedoch gleichzeitig hyperten ist und eine pathologische Glukosetoleranz aufweist. Hätte Letzterer zusätzlich eine Linkshypertrophie im EKG und wäre Raucher, dann wäre sein Infarktrisiko trotz niedrigem Cholesterin mehrfach höher als dasjenige des ersten Mannes mit der „schweren“ Hypercholesterinämie. **Während der absolute Risikounterschied zwischen zwei asymptomatischen, 35-jährigen Männern mit oder ohne Hypercholesterinämie bescheiden ist** (etwa 0,3% in 8 Jahren zwischen einem Mann mit einem Cholesterin von 8,66 mmol/l und einem mit 4,78 mmol/l), **ist dieser Unterschied bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren schon etwas dramatischer** (etwa 4% in 8 Jahren, falls Hypertonie, Linkshypertrophie, pathologische Glukosetoleranz und Nikotinkonsum vorliegen).

Das Infarktrisiko hängt nicht nur vom Cholesterinspiegel, sondern von einer Reihe **weiterer Risikofaktoren** ab.

## A-4.4

## A-4.4

**Kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko in 8 Jahren in Abhängigkeit vom Cholesterinspiegel und von verschiedenen weiteren Risikofaktoren bei 35-jährigen Männern (Framingham-Studie)**


Diese Daten stammen von Untersuchungen an Männern. Frauen, vor allem in jüngerem Alter, haben bei gleicher Ausprägung der Risikofaktoren nur ein halb so großes Infarktrisiko wie Männer; Mitteleuropäer haben nur ein halb so großes Infarktrisiko wie US-Amerikaner mit gleichem Cholesterinspiegel. Diese Unterschiede können nicht durch andere bekannte Risikofaktoren erklärt werden.

**Merke**

► **Merke:** Ein isolierter Risikofaktor ist klinisch bedeutungslos. Eine Cholesterinbestimmung bzw. ein Cholesterinscreening bei Gesunden ohne weitere Risikofaktoren ergibt keine klinisch relevante Information. Erst bei einem hohen Infarktrisiko aufgrund weiterer Risikofaktoren bekommt das Cholesterin eine klinische Bedeutung.

## 4.2.3 Cholesterin-„Grenzwerte“

## 4.2.3 Cholesterin-„Grenzwerte“

Auch die Senkung eines „normalen“ Cholesterins wirkt infarktverhütend. Ein „Normcholesterinämiker“, der durch gehäufte andere Risikofaktoren ein hohes Infarktrisiko aufweist, kann folglich durch eine Cholesterinsenkung sein individuelles Risiko weit mehr senken als ein „Hypercholesterinämiker“ ohne weitere Risikofaktoren (dies lässt sich auch gut aus Abb. A-4.4 erkennen). Das Nebenwirkungsrisiko einer lipidsenkenden Therapie ist hingegen bei beiden identisch. Somit ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer lipidsenkenden Therapie beim Normcholesterinämiker mit weiteren Risikofaktoren günstiger als bei einem Hypercholesterinämiker ohne weitere Risikofaktoren. Aus diesem Grund sind die gängigen Cholesteringrenzwerte nicht rational.

## ◀ Fallbeispiel

► **Fallbeispiel.** Einen 58-jährigen Elektromonteur sehe ich durchschnittlich etwa alle 2 Jahre wegen einer rezidivierenden Epikondylitis am rechten Ellenbogen. Vor zwei Jahren stellte ich bei der Gelegenheitsblutdruckmessung zweimal einen Wert von 180/110 mmHg fest, der auch in einer nachfolgenden Messung bei wiederhergestellter Schmerzfreiheit mit 170/105 mmHg nur wenig tiefer lag. Jetzt betrug die Messung 195/105 mmHg. Der Patient raucht 25 Zigaretten pro Tag; ein 5 Jahre älterer Bruder leidet an Angina pectoris. Bei einer Versicherungsuntersuchung war auch eine Blutzuckerbestimmung vorgeschrieben, die einen Nüchternwert von 8,2 mmol/l ergab (bei negativem Urinzucker). Die in diesem Fall informative Cholesterinbestimmung ergab einen Wert von 5,2 mmol/l.

Unser Patient hat ein „normales“ Cholesterin. Das Infarktisiko ist aufgrund des Rauchens, der Hypertonie, der Hyperglykämie und der Familienanamnese aber recht hoch und dürfte etwa 3 % pro Jahr betragen (eine solche Schätzung kann mithilfe der Framingham-Risikotabellen vorgenommen werden, wobei wir das hälftig geringere Risiko von Mitteleuropäern im Vergleich zu US-Amerikanern berücksichtigen). Wenn mit einer medikamentösen Cholesterinsenkung das Infarktisiko etwa um ein Drittel gesenkt werden kann, so würde unter einer Behandlung das Infarktisiko 2 % statt 3 % pro Jahr ohne Behandlung betragen. Die absolute Risikoreduktion durch eine Behandlung mit Lipidsenker würde bei unserem Epikondylitis-Patienten somit 1 % jährlich betragen (oder 5 % im Zeitraum von 5 Jahren), die „Number needed to treat“ entsprechend 100 pro Jahr (oder 20 pro 5 Jahre).

Hier lässt sich die unmittelbare klinische Bedeutung der „**Number needed to treat**“ erkennen. Bezogen auf einen 5-jährigen Behandlungszeitraum hat unser Epikondylitis-Patient eine Chance von 1:20, dass die Behandlung bei ihm einen Infarkt verhütet. Wenn also 20 gleichartige Patienten behandelt werden, kann einer davon einen Nutzen ziehen.

Nehmen wir zum Vergleich noch einmal unseren früheren Ohrpfropf-Patienten und nehmen an, dieser hätte in der Tat ein sehr hohes Cholesterin von 9 mmol/l (auf eine Cholesterinbestimmung hatten wir ja verzichtet). Mit dem hohen Cholesterin wäre sein Infarktisiko etwa 3 % in 6 Jahren; eine Behandlung könnte in diesem Fall das jährliche Risiko um ca. 0,2 % reduzieren. Bezogen auf einen 5-jährigen Behandlungszeitraum hätte unser Ohrpfropf-Patient also eine Chance von 1:100, dass die Behandlung bei ihm einen Infarkt verhütet. Wenn 100 gleichartige Patienten behandelt werden, kann einer davon einen Nutzen ziehen. Wenn der gleiche Nutzen durch 100 statt nur 20 Behandlungen erzielt werden muss, hat dies Konsequenzen für das Ausmaß der Nebenwirkungen und damit auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis.

## ◀ Merke

► **Merke:** Eine niedrige „Number needed to treat“ bedeutet ein potenziell günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, eine hohe „Number needed to treat“ stellt den Nettonutzen infrage, da Nebenwirkungen überwiegen könnten.

Die praktische Bedeutung der „Number needed to treat“ leuchtet somit ohne weiteres ein. Als grobe Faustregel im klinischen Alltag kann gelten, dass die im Individualfall gegebene „Number needed to treat“ unter 50 betragen soll, damit ein sinnvoller Behandlungsnutzen vorliegt. Eine höhere Zahl muss immer zur genauen Prüfung führen, ob die Nebenwirkungen noch zu rechtfertigen sind, was je nach Krankheit und Intervention einmal der Fall sein kann. Mit dem Verzicht auf das Rauchen könnte unser Epikondylitis-Patient ebenfalls zu einer Risikosenkung beitragen. Eine Rauchentwöhnung gelang vorerst jedoch nicht. Ich riet dem Patienten deshalb zu einer Lipidsenker-Behandlung mit einem Statin (Fibrate sollten wegen ihrer ungünstigen Wirkung auf andere Todesursachen eher nicht mehr verwendet werden). Nach anfänglichen Magenbeschwerden verträgt er die Behandlung gut. Der Cholesterinspiegel bewegt sich jetzt um 4,0 mmol/l. Der Patient hat in diesem Fall aller Wahrscheinlichkeit nach von der Behandlung einen Gewinn, denn die „Number needed to treat“ ist relativ gering. Hätten die subjektiv störenden Nebenwirkungen des Medikamentes sich nicht gelegt, wäre hingegen eine Weiter-

Für einen sinnvollen Behandlungsnutzen sollte als Faustregel die „Number needed to treat“ unter 50 liegen.

Das individuelle Gesamtrisiko als Grundlage für eine rationale Behandlungsindikation wird durch die **Sheffield-Tafeln** wiedergegeben.

Hohe Cholesterinwerte sind nicht von vornherein pathologisch. Ein bei Abwesenheit anderer Risikofaktoren gesunder Körper kann ein hohes Cholesterin gut verkraften und hat aus praktischer Sicht keine Probleme damit.

führung der Behandlung weniger infrage gekommen. Als Alternative oder Ergänzung kämen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ( $1 \times 100$  mg täglich) und eine antihypertensive Therapie infrage.

Das individuelle Gesamtrisiko als Grundlage für eine rationale Behandlungsindikation wird durch die **Sheffield-Tafeln** wiedergegeben. In diesen Tafeln wird davon ausgegangen, dass ab einem Infarktisiko von 3% pro Jahr eine Behandlung sinnvoll ist (d. h. die Behandlung kann eine absolute Risikoreduktion von etwa 1% jährlich erzielen). Das Infarktisiko bei gleicher Ausprägung der Risikofaktoren ist bei uns nur etwa halb so gering wie in Framingham (oder im britischen Sheffield). Für Männer bei uns gilt deshalb in etwa die Sheffield-Tafel für Frauen (vgl. Tab. A-4.2).

Auch wenn ein Risiko-„Grenzwert“ bis zu einem gewissen Grad willkürlich ist, eignet er sich sehr gut als Orientierung zur Bestimmung der Patientengruppen, bei welchen das Cholesterin überhaupt eine klinische Relevanz hat. Patienten, die in den weißen Tafelbereich ohne Eintrag von Cholesterinwerten fallen, haben von vornherein ein zu geringes Risiko für eine sinnvolle Behandlung, auch wenn ihr Cholesterinwert recht hoch sein sollte. Hier ist deshalb auch eine Cholesterinbestimmung nicht sinnvoll.

Das herkömmliche klinische Denken über den hohen Cholesterinwert als etwas „Pathologischem“, das gestoppt werden muss, ist in der Praxis nicht tauglich

#### III A-4.2 Die Sheffield-Tafeln – Frauen (entspricht Männern in Mitteleuropa)

##### Risikofaktoren-Konstellation

Hypertonie	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Rauchen	ja	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Diabetes	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein
LVH	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

##### Alter in Jahren Cholesterinserumspiegel (mmol/l)

70	5,5	5,5	5,5	5,8	6,3	6,9	8,5	9,8
68	5,5	5,5	5,5	5,8	6,4	7,0	8,6	9,9
66	5,5	5,5	5,5	5,9	6,5	7,1	8,7	10,0
64	5,5	5,5	5,5	6,1	6,6	7,2	8,9	
62	5,5	5,5	5,5	6,2	6,8	7,4	9,1	
60	5,5	5,5	5,5	6,4	7,0	7,7	9,4	
58	5,5	5,5	5,5	6,7	7,3	8,0	9,8	
56	5,5	5,5	5,5	7,0	7,7	8,4		
54	5,5	5,5	5,5	7,4	8,1	8,9		
52	5,5	5,5	5,9	7,9	8,7	9,4		
50	5,5	5,5	6,4	8,5	9,3			
48	5,5	6,0	6,9	9,3				
46	5,5	6,7	7,7					
44	5,5	7,5	8,6					
42	5,8	8,5	9,8					
40	6,7	9,9						
38	8,0							
36	9,7							
35								

Ein Patient, dessen Cholesterinwert auf Felder ohne Eintrag fällt, hat ein geschätztes KHK-Risiko von weniger als 3% pro Jahr.

und führt in die Irre. Ein bei Abwesenheit anderer Risikofaktoren gesunder Körper kann ein hohes Cholesterin gut verkräften und hat aus praktischer Sicht keine Probleme damit.

So hat eine 1993 durchgeführte Metaanalyse aller Todesursachen gezeigt, dass die Behandlung mit Lipidsenkern bei gesunden Personen mit niedrigem Gesamtrisiko die Todesrate insgesamt erhöht hat (was damals die große Mehrheit der Behandelten war); die hohe NNT hat zu einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis geführt. Umgekehrt haben Patienten mit einer bestehenden KHK auch bei normalem Cholesterin einen Profit von einer medikamentösen Lipidsenkung, denn durch das Vorliegen einer KHK hat dieser Patient ein Profil, das seine „Verwundbarkeit“ durch Cholesterin (im „Normbereich“) zeigt. Cholesterinbestimmungen sind deshalb nur in sehr selektiven Gruppen mit vielfachen Risikofaktoren und höherem Alter (bis 70 Jahre) sinnvoll. Bei Frauen bleibt fast nur die Sekundärprävention, bei herzgesunden Frauen macht die Cholesterinbestimmung keinen Sinn. Einzig vielleicht zur Beruhigung angesichts der übertriebenen Ängste, die geschürt werden; bei von vornherein kleinem absoluten Risiko sollte der Arzt auch bei „erhöhten“ Werten die Mitteilung machen, „es sei alles in Ordnung“.

► **Merke:** Nicht Cholesterin-„Grenzwerte“, sondern das Gesamtrisiko aufgrund der gesamten Patientensituation bestimmen den Behandlungsnutzen und damit eine Behandlungsnotwendigkeit. Dies gilt im Prinzip auch für die Behandlung der Hypertonie; auch hier müssen Blutdruck-„Grenzwerte“ zugunsten des individuellen Gesamtrisikos infrage gestellt werden.

◀ **Merke**

## 4.3 Zusammenfassende Schlussfolgerungen zur Früherkennung und zum Risikofaktorenscreening in der Allgemeinmedizin

### 4.3 Zusammenfassende Schlussfolgerungen zur Früherkennung und zum Risikofaktorenscreening in der Allgemeinmedizin

Früherkennung und Risikofaktorenscreening bei unseren Patienten sind komplex und vielschichtig und brauchen deshalb mehr als das Befolgen von „Experten“-Empfehlungen (Expertenmeinungen und Konsensuskonferenzen sind an unterster Stelle in der durch die evidenzbasierte Medizin formulierten Hierarchie der Evidenz).

Früherkennung und Risikofaktorenscreening sind komplex und vielschichtig.

Entscheidend ist in jedem Fall eine möglichst klare Berechnung und Darstellung von Nutzen, Aufwand und Risiken einer zur Diskussion stehenden Maßnahme in Form absoluter Risiken! Dazu braucht es die Ergebnisse aus methodisch sorgfältigen, randomisiert kontrollierten Langzeitstudien möglichst ohne Confounder. Das Fehlen solcher Studien muss mit der Information an die Patienten verbunden sein, dass die Medizin den Nutzen nicht sicher kennt. Früherkennen ist nicht von vornherein besser als Zuwarten. Mögliche Vorteile einer „Späterkennung“ sind in Betracht zu ziehen.

Entscheidend ist eine möglichst klare Berechnung und Darstellung von Nutzen, Aufwand und Risiken in Form absoluter Risiken.

Generelle, undifferenzierte Früherkennungs- und Screeningempfehlungen sind demgegenüber eine Täuschung der Patienten. Bei der Entscheidung für ein Screening sollte der Patient unter Kenntnis der Größe von Nutzen und Risiken einbezogen werden. Ein individueller Entscheid gegen Früherkennung oder ein Risikofaktorenscreening muss angesichts des meist fraglichen Gesamtnutzens und dem Fehlen der notwendigen Studien zum Gesamtnutzen als ebenso vernünftig gelten. In der Praxis ist **die Unterstützung des Patienten in seiner Entscheidung**, die ja letztlich seine Zuversicht optimieren will, vermutlich das hilfreichste.

Bei der Entscheidung für ein Screening sollte der Patient unter Kenntnis der Größe von Nutzen und Risiken einbezogen werden.

Der Prozess der individuellen Entscheidungsfindung bei Früherkennung und Screening unterscheidet sich demnach nicht grundsätzlich von anderen Bereichen der Primärmedizin.

Bei der **Bewertung von Vorsorge- und Screeningmaßnahmen** lassen sich im Einzelnen folgende Fragen stellen (in Anlehnung an die User's Guide to the Medical Literature, JAMA 2002):

- Können zuverlässige Schätzungen aufgrund sorgfältiger, randomisiert kontrollierter Langzeitstudien gemacht werden und an welche Fallstricke und Confounder muss bei einem Mangel an solchen Untersuchungen gedacht werden? Sind mögliche Fehlinterpretationen statistischer Zusammenhänge vermieden worden und sind die entscheidenden Beurteilungsparameter zum Zug gekommen (das, was für den Patienten direkt das Leiden ausmacht)? Sind bei einer Übersichtsarbeit alle vorhandenen Studien einbezogen worden oder handelt es sich nur um ein selektives Herausgreifen der passenden Evidenz?
- In wie vielen Fällen (berechnet pro 1000 oder 100 000 Patientenjahre oder als NNT = number needed to treat) kann die gefürchtete Komplikation durch die Vorsorge- und Screeningmaßnahme verhindert werden? Wie viel besser ist die Screeningstrategie im Vergleich zu einer Abwartestrategie oder einer weniger aufwendigen, moderateren Screeningstrategie? Auf welche Bevölkerungs- und Risikogruppen sind Studienergebnisse übertragbar?
- Welches und wie zahlreich sind die Risiken und Belastungen der zur Diskussion stehenden Maßnahme? Wie bedeutsam sind die Risiken im Vergleich zum Nutzen? Man denke u. a. an Überdiagnose, Falschdiagnosen, Verängstigungen, kumulierte Nebenwirkungen von Medikamenten bei hoher NNT, Verkürzung der krankheitsfreien Lebenszeit, Zunahme des diagnostischen Aufwands und dessen Komplikationsmöglichkeiten, Etikettierungs-Auswirkungen (labelling), Aufwand an Zeit etc. Gibt es „Utility“-Studien, welche eine systematische Bewertung der Lebensqualitätseffekte der Vor- und Nachteile insgesamt wiedergeben? Wie genau lässt sich am Schluss sagen, wo der Gesamtnutzen liegt? Liegt er deutlich über Null, oder reicht die Streubreite der Unsicherheit bis zu Null oder beinahe Null?
- Ist der Aufwand an Kosten und Ressourcen vergleichsweise nutzbringend investiert?
- Habe ich meinem Patienten Nutzen und Risiken so kommunizieren können, dass er mitreden und mitentscheiden kann?

Zur Bestimmung des Lebensqualitätsnutzens insgesamt können „quality-adjusted life-years“ eine allgemeingültigere Beurteilung ermöglichen, die auf „Utility“-Studien aufbauen.

Der Gesamtnutzen entsteht durch die Screeningauswirkungen auf alle Organsysteme einschließlich der Befindlichkeit. Zur Bestimmung des Lebensqualitätsnutzens insgesamt können unter Umständen „quality-adjusted life-years“ eine allgemeingültigere Beurteilung ermöglichen, die auf „Utility“-Studien aufbauen (Gewichtung von Vor- und Nachteilen durch Gruppenbefragungen). Dies sind Themen moderner Allgemeinmedizin.

**Weiterführende Literatur** zu diesem Kapitel finden Sie unter [www.thieme.de/specials/dr-allgemeinmedizin/](http://www.thieme.de/specials/dr-allgemeinmedizin/)



## A4 – Früherkennung und Umgang mit Risikofaktoren

Johannes G. Schmidt

### Weiterführende Literatur:

Bucher H, Gutzwiller F. Checkliste Gesundheitsberatung und Prävention. Thieme: Stuttgart 1993

Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877

Sackett DL, Sharon ES, Richardson WS. Evidence-Based Medicine. Churchill Livingstone, New York/Edinburgh: 2000

Schmidt JG. Was bringt das Screening beim Brustkrebs? Arch Gynecol Obstet. 1996; 259: 178–198