




---

 AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN
 

---

# (Healthy) participation bias – Teilnehmer-Bias

Warum Krebsregisterdaten nicht zum Nachweis  
der Wirksamkeit von Screening-Programmen taugen

---

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.  
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)

# D

Die beiden an der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom beteiligten Autorinnen Albert und Schreer erläutern in einer Begleitpublikation ihre Bewertung von Nutzen und Schaden von Mammographie-Screening (Albert & Schreer 2018). Sie postulieren eine 40%ige Senkung des Sterberisikos für Brustkrebs und eine relative Risikozunahme von Überdiagnostik und Übertherapie zwischen 1% und 10%.

Das ist erheblich optimistischer als die Daten, die das IQWiG nutzt ([gesundheitsinformation.de](http://gesundheitsinformation.de)). Die Informationsbroschüre des IQWiG ist die offizielle Entscheidungshilfe für Frauen in Deutschland, die im Alter zwischen 50 und 69 alle 2 Jahre zum Screening auf Brustkrebs eingeladen werden. Das IQWiG beziffert den Nutzen mit einer 20%igen relativen Reduzierung der Brustkrebssterblichkeit und den Schaden durch Überdiagnostik mit 19% bis 24%. Diesen

Schätzwerten liegt als Grundannahme eine regelmäßige Teilnahme der Frauen über den Zeitraum von 20 Jahren zugrunde. Die Daten sind Hochrechnungen, die auf den verfügbaren randomisiert-kontrollierten Studien zum Mammographie-Screening beruhen und zusätzlich Analysen britischer sog. unabhängiger Wissenschaftler nutzen (UK Independent Review 2012). Der Nachweis eines Effekts des Screenings auf die Gesamt-Krebssterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit der Frauen ist bisher nicht gelungen.

Als natürliche Häufigkeiten ausgedrückt, gibt die IQWiG-Broschüre folgende Informationen:

Von 1000 Frauen, die zwischen 50 und 69 regelmäßig am Screening teilnehmen, das sind 10 Screeningrunden, erhalten 59 eine Brustkrebsdiagnose. Von diesen versterben 13 bis 17 an der Erkrankung, 2 bis 6 weniger als ohne Screening, aber zwischen 9 und 12 würden eine Überdiagnose und Übertherapie erhalten. Ohne Screening würden in dieser Zeit nur zwischen 47 und 50 von 1000 Frauen eine Brustkrebsdiagnose erhalten, aber 19 daran versterben, und an der Gesamtmortalität ändert sich durch das Screening nichts.

Die Autorinnen der S3-Leitlinie nutzen hingegen nicht die Daten aus den randomisiert-kontrollierten Studien, sondern aus Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien. Sie erachten gut kontrollierte Beobachtungsstudien als aussagekräftiger für aktuell laufende Screening-Programme. Aus den Beobachtungsstudien leiten sie folgende Zahlen zu Nutzen und Schaden ab:

„Für regelmäßig Teilnehmende ist gegenüber Nichtteilnehmenden eine brustkrebsspezifische Mortalitätsreduktion von etwa 40% zu erwarten. Das bedeutet, dass in Europa durch das Screening von Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr über 10 Runden bei 1000 gesunden Teilnehmerinnen etwa 8 Leben gerettet werden können. Wenn 67 von 1000 Frauen erkranken, versterben 19 Frauen. Mit dem Screening können 40%, also 8 Todesfälle vermieden werden. ...“ Und zu Überdiagnosen: „... eine Rate von 6,5% (1–10%) ... Das bedeutet, dass unter 1000 regelmäßig über 20 Jahre gescreenten Frauen 71 statt 67 Frauen ... behandelt werden.“

Die Autorinnen der S3-Leitlinie beziffern den Nutzen also mit 8 von 1000 Frauen, die weniger an Brustkrebs

sterben, im Vergleich zu 4 von 1000 in der offiziellen Broschüre des IQWiG. Den Schaden durch Überdiagnosen beziffern sie mit 4 pro 1000 Frauen im Vergleich zu 9 bis 12 in der offiziellen IQWiG-Entscheidungshilfe (siehe Kasten).

Für das Abweichen der S3-Leitliniengruppe von der Evidenz-basierten Aufbereitung der Zahlen durch das IQWiG müssten die Autorinnen sehr gute wissenschaftliche Argumente haben. Tatsächlich unterliegen sie jedoch einem bedeutsamen Trugschluss.

Das Problem der irreführenden Aussagen aus Beobachtungsstudien zu Mammographie-Screening beleuchtet eine aktuelle Publikation einer Autorengruppe, die für das Deutsche Mammographie-Screening-Programm die wissenschaftliche Begleitforschung durch-

**PRÄSENTATION VON STUDIENDATEN  
ZU NUTZEN UND SCHADEN VON MAMMOGRAPHIE-SCREENING**

in der offiziellen IQWiG-Broschüre ([gesundheitsinformation.de](http://gesundheitsinformation.de)) und von Autorinnen der S3-Leitlinie zu Brustkrebs (Albert & Schreer 2018).

	IQWiG	S3-Leitlinie
<b>Basisdaten ohne Screening (Beobachtungszeitraum 20 Jahre)</b>		
Anzahl Frauen, die an Brustkrebs sterben	19 von 1000	19 von 1000
Anzahl Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose	47-50 von 1000	67 von 1000
<b>Nutzen von Screening</b>		
Abnahme der Brustkrebssterblichkeit (relative Risikoreduktion)	20%	40%
Anzahl Frauen, die weniger an Brustkrebs versterben	4 (2-6) von 1000	8 von 1000
<b>Schaden durch Überdiagnosen und Übertherapien (Beobachtungszeitraum 20 Jahre)</b>		
Überdiagnosen relative Risikozunahme durch Screening	18-24%	6,5% (1-10%)
Anzahl an Überdiagnosen durch Screening	9-12 von 1000	4 von 1000
<b>Krebssterblichkeit insgesamt und Gesamtsterblichkeit</b>	Kein Unterschied durch Screening	Kein Unterschied durch Screening



führt (Czwikla et al. 2018). In ihrer Studie vergleichen die Wissenschaftler die Gruppe der Frauen, die am deutschen Mammographie-Screening-Programm teilnehmen mit jener, die zwar eingeladen wurden, aber nicht teilnehmen. Sie analysieren die Gesamtsterblichkeit im Zeitraum von 4 Jahren nach der ersten Screeningrunde. In dieser kurzen Zeitspanne kann nicht davon ausgegangen werden, dass durch Früherkennung von Brustkrebs bereits ein Effekt auf die Sterblichkeit nachweisbar wäre. Vorrangig geht es in der Studie um die Frage, ob ein fairer Vergleich von Nicht-Teilnehmerinnen und Teilnehmerinnen in Bezug auf Brustkrebssterblichkeit möglich wäre. Zwar ist bekannt, dass sich Screening-Teilnehmerinnen von Nicht-Teilnehmerinnen in relevanten Gesundheitsparametern unterscheiden, es könnte jedoch gelingen durch Berücksichtigung von Variablen, die Begleiterkrankungen abzubilden und statistisch die Verzerrungen zu berücksichtigen, sie sozusagen herauszurechnen. Die Autoren prüfen daher in der Studie, ob anhand von 4 verschiedenen Erhebungsinstrumenten die Begleiterkrankungen angemessen in den statistischen Analysen erfasst werden können.

Die Ausgangsthesen sind:

- 1) Es gibt einen Unterschied in der Gesamtsterblichkeit zwischen den beiden Gruppen.
- 2) Der Unterschied lässt sich jedoch durch statistische Verfahren, in diesem Fall einem sog. Propensity Scoring, ausschalten.

Die Ergebnisse sind erstaunlich. Wie erwartet gibt es tatsächlich einen erheblichen Unterschied in den Mortalitätsraten zwischen den Gruppen. Das relative Sterberisiko beträgt für die Screening-Teilnehmerinnen nur etwa 40% im Vergleich zu den Nicht-Teilnehmerinnen. Unerwartet ist jedoch, dass die statistischen Anpassungsverfahren die massive Verzerrung durch die Ungleichheit von Gesundheit zwischen den Gruppen nicht oder nur zu einem geringen Anteil erfassen konnten. Das statistische Adjustierungsverfahren mit Propensity

### BIAS (WIKIPEDIA)

Übersetzt aus dem Englischen bedeutet "Bias" "Die Neigung, der Hang, die Zuneigung, Vorliebe, das Vorurteil". In der Epidemiologie bedeutet Bias, dass dem Resultat einer Studie nicht die Intervention (oder allenfalls der Zufall) zugrunde liegt, sondern dass es durch einen systematischen Fehler im Design oder in der Auswertung entstanden ist. Im Gegensatz zum zufälligen Fehler heben sich systematische Fehler bei einer genügenden (im Idealfall unendlichen) Anzahl Messungen nicht auf.

Scores führte zu einem relativen Mortalitätsrisiko von etwa 50%. Wäre das Verfahren erfolgreich gewesen, hätte es keinen oder nur mehr einen sehr geringen Unterschied in den Sterberaten geben dürfen.

Tatsächlich unterscheiden sich Screening-Teilnehmerinnen von Nicht-Teilnehmerinnen in zahlreichen Begleiterkrankungen, Gesundheitsverhalten, Sozialstatus u.a.m. erheblich. Frauen, die nicht am Screening teilnehmen, haben daher ein erhöhtes Risiko, auch an anderen Erkrankungen zu versterben als an Brustkrebs, beispielsweise an Blutkrebs, anderen Krebserkrankungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Frauen, die am Screening teilnehmen, sind gesünder und haben eine längere Lebenserwartung. Das gilt auch für das Risiko, an Brustkrebs zu versterben. Die Prognose für Brustkrebs hängt eben nicht nur von der medizinischen Behandlung ab, sondern auch von vielen anderen Faktoren, die die Lebenserwartung bei chronischen Erkrankungen bestimmen, wie soziale Unterstützung, finanzielle Lage (z.B. kann ich mir private Unterstützung für die tägliche Entlastung leisten oder nicht), Bildungsstand, Gesundheitskompetenz, u.a.m.

Dieser Teilnehmer-Bias ist seit Jahrzehnten bekannt. Tatsächlich waren vergleichbare Beobachtungen wesentliche Gründe für die Planung und Durchführung von randomisiert-kontrollierten Studien zum Mammo-

graphie-Screening. Der *healthy participant bias* ist eine Form des sog. *selection bias*. Diese Art von Verzerrung ist auch für viele andere Beobachtungsstudien und alle Registerdatenauswertungen von Bedeutung, die das Ziel haben, Effekte von Krebsfrüherkennung nachzuweisen.

Die Annahme einer Risikoreduktion von 40% für die Brustkrebssterblichkeit, wie sie weiterhin von den Mammographie-Screening-Befürworterinnen propagiert wird, ist mehrfach widerlegt. Die Leitlinie sollte daher umgehend den wissenschaftlichen Fakten angepasst werden.

Die Publikation von Czwikla et al. (2018) sollte auch für andere Interpreten von Beobachtungsstudien eine Lehre sein. Beispielsweise werden in einer nicht vertretbaren Art und Weise Beobachtungsdaten in irreführenden News-Meldungen als kausale Zusammenhänge kommuniziert. In einer eigenen systematischen Analyse der News-Meldungen im Deutschen Ärzteblatt haben wir gezeigt, dass Assoziationsstudien auch hier häufig kausal fehlinterpretiert werden (Buhse et al. 2017). ■



**Univ.-Prof. Dr. med.  
Ingrid Mühlhauser**  
Universität Hamburg  
MIN Fakultät  
Gesundheitswissenschaften  
E-Mail: [Ingrid\\_Muehlhauser@uni-hamburg.de](mailto:Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de)  
Tel: 040 42838 3988

#### Literatur:

- Albert US, Schreer I. Arbeitsgruppe der Stufe-3-Leitlinie Mammarkarzinom. S3-Leitlinie Mammarkarzinom: Aktuelles zur Früherkennung und zum Mammographie-Screening. Der Radiologe online 22. November 2018. doi.org/10.1007/s00117-018-0473-6
- Buhse S, Rahn AC, Bock M, Mühlhauser I. Causal interpretation of correlational studies – Analysis of medical news on the website of the official journal for German physicians. PLoS ONE 13(5): e0196833.
- Czwikla J, Giersiepen K, Langner I, Enders D, Heinze F, Rothgang H, Haug U, Zeeb H, Hense HW. A cohort study of mammography screening finds that comorbidity measures are insufficient for controlling selection bias. Journal of Clinical Epidemiology 104 (2018) 1e7
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet 2012; 380: 1778–86
- Mammographie-Screening. Eine Entscheidungshilfe. Programm zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. IQWiG, [Gesundheitsinformation.de](http://Gesundheitsinformation.de)