

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Allgemeinmedizin

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Scherer

**Definitionen von Überdiagnostizierung und Anwendbarkeit des
Konzeptes in der Allgemeinmedizin am Beispiel des Diabetes-
Screenings**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Axel Gerd von Eitzen
aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.11.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Scherer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Bernd Löwe

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1. Überdiagnostizierung und Screening allgemein.....	8
1.2. Messung und Quantifizierung von Überdiagnostizierung	11
1.3. Forschungsfragen zum Thema Definitionen von Überdiagnostizierung	14
1.3.1. Methodische Vorabüberlegungen zur Definitionenanalyse	14
1.4. Diabetes mellitus Typ 2: Rationale für ein Screening und Gefahr der Überdiagnostizierung	16
1.4.1. Auswahl des Diabetes mellitus als Beispiel	16
1.4.2. Diagnostik des Diabetes mellitus	16
1.4.3. Rationale für ein Diabetes-Screening	17
1.5. Forschungsfragen zum Diabetes-Screening.....	18
2. Methodik.....	20
2.1. Begriffsverwendung und Definitionen	20
2.1.1. Methodische Grundlage für die Teilfragestellungen	20
2.1.2. Suchstrategie	20
2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien der Definitionensuche	21
2.1.4. Auswertung	22
2.2. Daten zum Diabetes-Screening.....	23
2.2.1. Methodische Grundlage.....	23
2.2.2. Suchstrategie	23
2.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien Diabetes-Screening.....	23
2.2.4. Auswertung	23
3. Ergebnisse	25
3.1. Ergebnisse der Definitionensuche	25
3.1.1. Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“	26
3.1.2. Definitionen für den Begriff „Überdiagnostizierung“.....	30
4. Ergebnisse Überdiagnostizierung beim Diabetes-Typ-2-Screening	47
5. Diskussion.....	48
5.1. Übersetzung des Begriffes „overdiagnosis“	48
5.2. Diskussion der Methodik	48
5.3. Diskussion der Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“	49
5.4. Diskussion der Definitionen	50
5.5. Diskussion weiterer Anwendungsgebiete	55
5.6. Diskussion des Konzeptes an sich	57
5.7. Diskussion der Ergebnisse zum Diabetes-Screening	59

6. Zusammenfassung	62
6.1. Summary.....	63
7. Abkürzungsverzeichnis.....	64
8. Anhang 1: Suchstrategie und Trefferzahlen zum Finden von Definitionen	65
9. Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen.....	66
10. Anhang 3: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“	68
10.1. Eingeschlossene Arbeiten	68
10.2. Ausgeschlossene Arbeiten	72
11. Anhang 4: Suchstrategie zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien zum Diabetes-Screening	74
11.1. Medline (1946 to March Week 3 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 20, 2015)	74
11.2. Embase (1974 to 2015 March 20)	74
11.3. Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL: Issue 2 of 12, February 2015.....	75
12. Anhang 5: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening.....	76
12.1. Eingeschlossene Arbeiten	76
12.2. Ausgeschlossene Arbeiten	76
13. Literaturverzeichnis	79
14. Danksagung	101
15. Lebenslauf.....	102
16. Eidesstattliche Versicherung	103

1. Einleitung

In letzter Zeit hat eine zunehmende Diskussion darüber begonnen, ob ein Zuviel an Medizin auch schaden kann (Moynihan et al. 2012; Glasziou et al. 2013; McCartney und Treadwell 2014; Weymayr 2016). Zu dieser thematisch breiten Diskussion gehört neben Artikelserien wie „Less is more“ (Journal of the American Medical Association) oder „Too much medicine“ (The BMJ) auch das Konzept der Überdiagnostizierung¹.

Welch nutzt dabei folgende Definition für den Begriff:

„Overdiagnosis refers to the detection of abnormalities that will never cause symptoms or death during a patient’s lifetime“(Welch 2009).

„Der Begriff Überdiagnostizierung bezieht sich auf das Erkennen von Abnormitäten, die während der Lebenszeit eines Patienten niemals Symptome hervorrufen oder zum Tode führen werden“ (eigene Übersetzung).

Bei näherer Betrachtung dieses Themas findet man zumeist Arbeiten, die sich thematisch mit Krebserkrankungen auseinandersetzen, und stößt in diesem Zusammenhang auch immer wieder auf Texte, die einen auf die verschiedenen Definitionen des Begriffes „Überdiagnostizierung“ hinweisen (Bach 2008; Etzioni et al. 2013; Carter et al. 2015b). Eine systematische Arbeit zu diesem Thema gibt es – soweit bekannt – aber noch nicht. Die Relevanz einer solchen Definition zur Abgrenzung von anderen Themen wurde erst kürzlich in der Zeitschrift The BMJ betont (Carter et al. 2015b).

Moynihan et al. (2012) beschreiben in ihrem Artikel vier grundlegende Ursachen von Überdiagnostizierung: das Screening von asymptomatischen Personen, die Nutzung zunehmend sensitiver werdender Testverfahren, das Auffinden von Zufallsbefunden sowie die (exzessive) Ausweitung von Krankheitsdefinitionen. Als Beispiele für Erkrankungen mit einer möglichen Überdiagnostizierung werden unter anderem Asthma, verschiedene Krebserkrankungen und der Gestationsdiabetes von ihnen angeführt.

Auch die Aspekte, die zu einer Überdiagnostizierung führen, sind von den Autoren beleuchtet worden: Dazu zählen unter anderem technologische Veränderungen, insbesondere Verbesserungen bei bildgebenden Verfahren, die eine Entdeckung immer kleinerer Befunde ermöglichen und so die Prävalenz solcher Veränderungen erhöhen. Aber auch juristische Aspekte spielen eine Rolle, da die Gesetzeslage vor allem das Übersehen von Frühzeichen einer Erkrankung bestraft, nicht aber Überdiagnostizierung. Ein dritter Aspekt ist das Gesundheitssystem selbst, in dem sich eine Behandlung finanziell lohnt und häufig auch Verbindungen zwischen Behandlern und Industrie bestehen.

Die Voraussetzungen, unter denen es bei verschiedenen bildgebenden Verfahren zu Überdiagnostizierung kommen kann, sind von Welch und Kollegen beschrieben worden. Es muss mehr oder besser auflösende Bilder geben und es müssen bei gesunden Menschen Auffälligkeiten nachweisbar sein (Welch et al. 2011). Welch beschreibt, wie die Zahl der CT-Untersuchungen pro Kopf seit den frühen 1990er Jahren zugenommen hat, und am Beispiel von Gallensteinen, Knorpelschäden am Kniegelenk und

¹ Für den englischen Begriff „overdiagnosis“ gibt es keine feststehende deutsche Übersetzung. Die Begründung für die hier getroffene Wahl (und gegen die alternative Übersetzung Überdiagnosen) wird in der Diskussion gegeben.

Bandscheibenprotrusionen, wie häufig Veränderungen bei asymptomatischen Patienten sind. Zudem beschreibt er, wie schwierig die Interpretation eines Befundes sein kann, wenn bei einem symptomatischen Patienten Veränderungen gefunden werden, die oftmals auch bei asymptomatischen Patienten vorkommen.

Die Veränderung von Grenzwerten für eine Erkrankung kann zu einer deutlichen Erhöhung der Patientenzahl führen. So wurden die Grenzwerte für die Diagnostizierung eines Diabetes mellitus, eines arteriellen Hypertonus, einer Hyperlipidämie und einer Osteoporose aufgrund einer veränderten Studienlage von den Fachgesellschaften nach unten korrigiert, was in Abhängigkeit von der Erkrankung zu einer Zunahme der Fallzahlen in den USA von 14 bis 86 % führte (Welch et al. 2011).

Als weitere Ursachen für Überdiagnostizierung werden die (finanziellen) Interessen aller Beteiligten (wie Pharmakonzernen, Herstellern von Medizinprodukten oder Kliniken), die feste Überzeugung, dass eine frühe Diagnosestellung aufgrund der höheren Heilungschancen immer besser sei, die Finanzierung von Forschungen durch (industrielle) Drittmittel, die Vereinfachung komplexer Sachverhalte in den Medien, die Unfähigkeit, eine gewisse Unsicherheit bei Gesundheitsfragen zu ertragen, sowie das Fehlen eines perfekten Marktes aus ökonomischer Sicht genannt. Entscheidende Voraussetzungen eines perfekten Marktes wie die vollständige Information der Verbraucher (in diesem Fall der Patienten, die in der Regel nicht über das gleiche medizinische Wissen verfügen wie ihre Behandler) oder das Wissen um den Preis einer Behandlung und das Bezahlen dieses Preises (meist unklar durch das Vorhandensein einer Krankenversicherung) fehlen (Welch et al. 2011).

Gründe bei einzelnen Ärzten seien unter anderem Zeitmangel (das Anordnen eines Testes geht meist schneller als eine möglicherweise langwierige Aufklärung über das Für und Wider), die zunehmende Forderung nach messbaren Qualitätsparametern und die Angst vor juristischen Konsequenzen bei einer Unterdiagnostizierung (Welch et al. 2011).

Zu den möglichen unerwünschten Folgen von Überdiagnostizierung gehören einerseits die Auswirkungen der Diagnose an sich (zum Beispiel Ängste) sowie nachfolgende weitere diagnostische Maßnahmen und ggf. deren Konsequenzen und Nebenwirkungen (Welch et al. 2011).

Welch und Black haben gemeinsam in einem Artikel das Konzept für Krebserkrankungen näher beleuchtet (Welch und Black 2010). Hierin betonen sie unter anderem den Unterschied zu einem falsch-positiven Test und zeigen Hinweise auf Überdiagnostizierung bei verschiedenen Krebserkrankungen.

Allgemein kann festgestellt werden, dass das Konzept der Überdiagnostizierung bereits vielfach für verschiedene Krebsarten diskutiert worden ist (Etzioni et al. 2013; Welch und Black 2010), während allgemeinmedizinische Fragestellungen noch nicht in derselben Breite Erwähnung in der Literatur gefunden haben. Dies dürfte auch ein Grund gewesen sein, weshalb in der Zeitschrift *The BMJ* ein Aufruf an Allgemeinmediziner veröffentlicht wurde, sich an der Debatte zu beteiligen (Treadwell 2013). Eine kurze Einführung in das Thema wurde Ende 2013 auch in der Zeitschrift „*Australian Family Physician*“ veröffentlicht (Doust und Glasziou 2013).

Vor einer Diskussion über die Anwendungsmöglichkeiten des Konzeptes der Überdiagnostizierung im Bereich der Allgemeinmedizin scheint es aufgrund der

verschiedenen Definitionen zunächst angebracht, das momentane Verständnis, die Nutzung und die verwendeten Definitionen näher zu betrachten, bevor anschließend mögliche Ansätze zur Umsetzung in der Allgemeinmedizin erarbeitet werden. In welchem Kontext wird der Terminus Überdiagnostizierung im Moment angewendet? Welche Definitionen liegen dem zugrunde? Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten weisen sie auf?

Ein gegebenenfalls auf diese Weise gefundenes Konzept soll anschließend in Bezug auf seine Anwendbarkeit im Rahmen der Allgemeinmedizin am Beispiel des Diabetes-Screenings untersucht werden.

Als grundsätzliches methodisches Vorgehen wurde für die erste Teilfragestellung eine selektive Literaturrecherche gewählt. Da das Auffinden und Auswerten aller jemals veröffentlichten Definitionen nicht praktikabel erschien, wurde die Suche auf je fünf hochrangige Zeitschriften (gemessen am Impact Factor) aus unterschiedlichen Fachbereichen (Medizin allgemein, Epidemiologie, Pathologie und Onkologie) beschränkt, um bei einer handhabbaren Trefferzahl die am häufigsten zitierten Definitionen abdecken zu können. Die methodische Grundlage für die Untersuchung der Anwendbarkeit des Konzeptes in der Allgemeinmedizin am Beispiel des Diabetes-Screenings bildete eine systematische Literaturrecherche.

Der erste Abschnitt gibt eine Übersicht, welche Definitionen für den Begriff Überdiagnostizierung von den Autoren genutzt und in welchem Kontext die Begrifflichkeiten verwendet werden. Im zweiten Abschnitt werden anschließend die vorhandenen Daten und Informationen zur Überdiagnostizierung beim Diabetes-Screening präsentiert.

1.1. Überdiagnostizierung und Screening allgemein

Welch und Black nennen in ihrem Artikel zur Überdiagnostik bei Krebserkrankungen zwei Voraussetzungen, damit es überhaupt zu einer Überdiagnostizierung kommen kann: Zum einen muss es subklinische Fälle geben (die beiden Autoren sprechen in diesem Zusammenhang auch von einem Erkrankungsreservoir), zum anderen müssen Aktivitäten durchgeführt werden, um diese Erkrankungsfälle zu finden, etwa Screening-Maßnahmen oder die Nutzung von bildgebenden Verfahren mit dem Auffinden von Zufallsbefunden (Welch und Black 2010).

Da das Thema Überdiagnostizierung vielfach im Zusammenhang mit Screening-Untersuchungen zur Früherkennung von Krebserkrankungen besprochen wird, scheint eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Begrifflichkeiten sinnvoll zu sein. Eine ausführlichere Darstellung findet sich beispielsweise bei Black (2006).

Dort beschreibt Black den natürlichen Verlauf einer Erkrankung als aus mehreren Phasen bestehend, und zwar einer präklinischen Phase (Preclinical Phase) ohne klinische Symptomatik und einer zweiten Phase mit Symptomen (Clinical Phase; siehe auch Abbildung 1). In der ersten Phase kann eine Erkrankung ab einem bestimmten Punkt mit den vorhandenen Testverfahren entdeckt werden; die Zeit von diesem Zeitpunkt bis zum Auftreten von Symptomen wird als Detectable Preclinical Phase (DPCP) bezeichnet. Die Lead Time bezeichnet den Zeitraum zwischen dem Nachweis einer Erkrankung im Screening und dem Auftreten von Symptomen ohne Nutzung des Screenings. Sie gibt also den Zeitraum an, um den die Diagnose durch die Teilnahme am Screening zeitlich nach vorn verschoben wird (Black 2006).

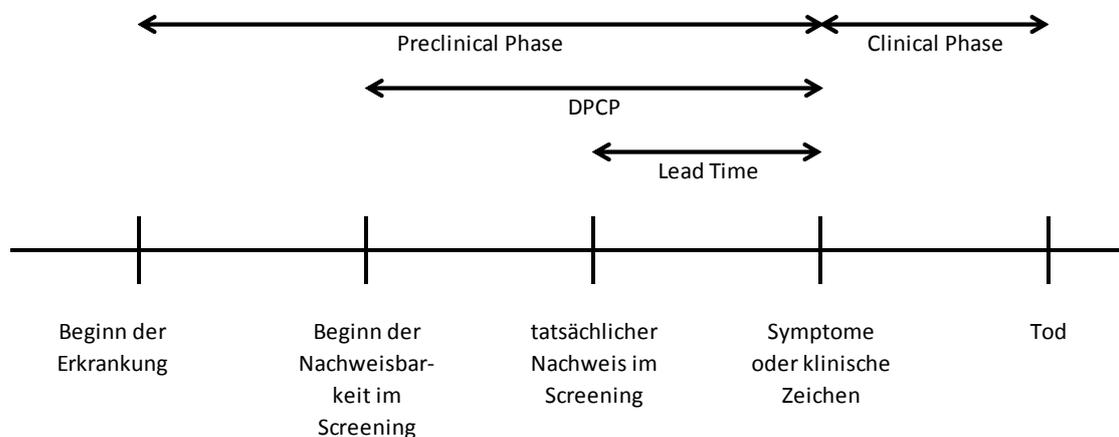


Abbildung 1: Erkrankungsphasen bei der Durchführung von Screening-Untersuchungen; nach Black 2006, S. 3253

Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Studien zu Screening-Untersuchungen entstehen unter anderem durch den Lead Time Bias: Durch die frühere Diagnosestellung leben die Patienten länger mit der Diagnose und somit auch länger nach der Diagnosestellung. Bei einem Screening-Verfahren ohne Effekt auf das tatsächliche Überleben verlängert sich das scheinbare Überleben um die Lead Time, hat das Screening einen (positiven) Effekt, kommt zusätzlich noch der Screening-Effekt hinzu (Black 2006).

In seinem Buch unterscheidet Welch zwischen verschiedenen Wachstumsgeschwindigkeiten: Schnell-wachsende aggressive Tumore werden oft nicht durch das Screening entdeckt, sondern werden im Intervall zwischen den Screening-Untersuchungen symptomatisch, während langsamer wachsende Formen besser durch ein Screening entdeckt werden können. Als weitere Kategorien nennt er die sehr langsam wachsenden und die nicht-progredienten Tumore, die ebenfalls in einer präklinischen Phase erkannt werden können, aber nie Symptome verursacht hätten (Welch et al. 2011). Dieser Effekt wird auch als Length Bias bezeichnet (Black 2006).

Abbildung 2 zeigt das fiktive Beispiel einer einmaligen (geplanten) Durchführung eines Screening-Testes bei jeweils acht Patienten mit einer langsam bzw. rasch fortschreitenden Erkrankung: Grundannahme bei diesem Beispiel ist, dass alle Patienten aus der Gesundheit heraus diese Erkrankung entwickeln, die durch eine subklinische und klinisch manifeste Phase gekennzeichnet ist. Die zeitliche Dauer der Phasen (und damit der Erkrankungsverlauf) wird bei allen Patienten einer Gruppe als gleich angenommen. Illustriert wird der Informationsgewinn in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Testdurchführung im Zuge des Krankheitsverlaufes.

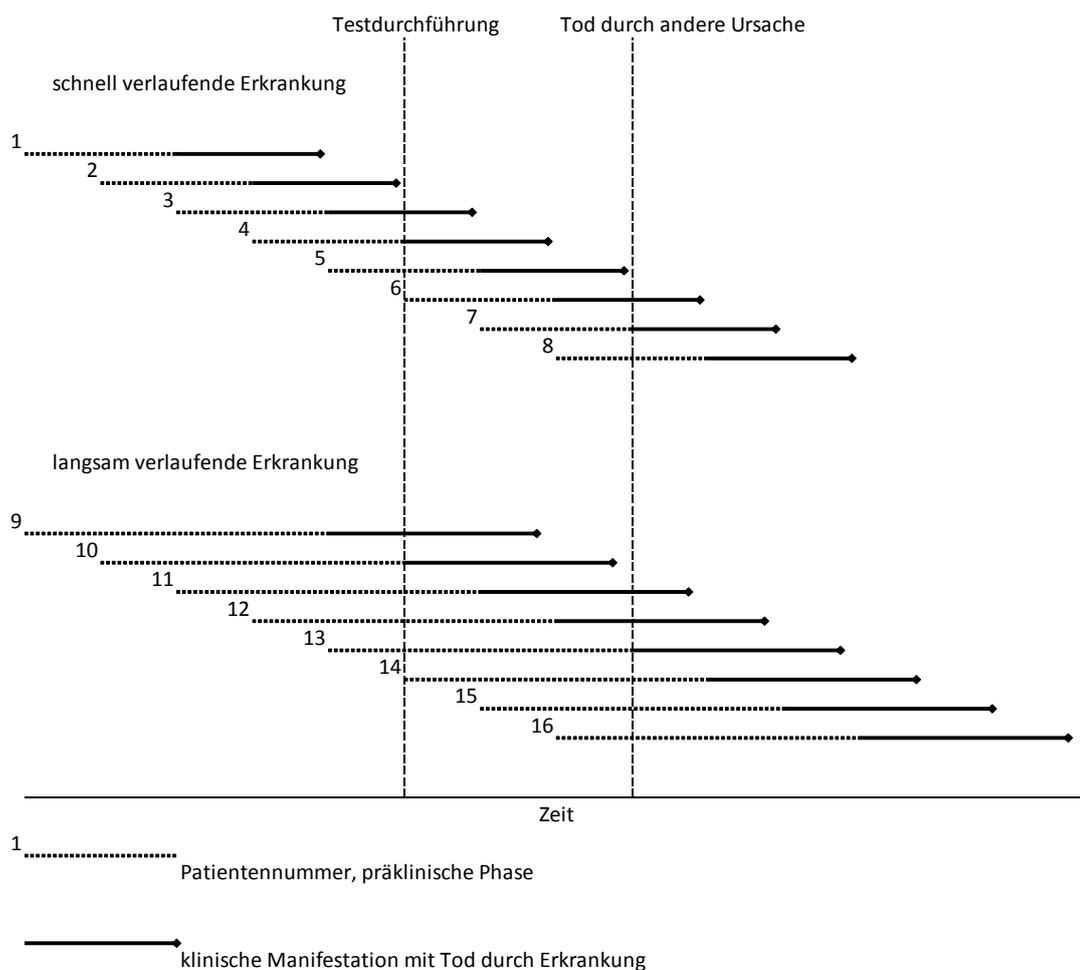


Abbildung 2: Beispiel eines Screenings mit (geplanter) einmaliger Testung, modifiziert und ergänzt nach Black 2006, S. 3255

Der Length Bias ist gut erkennbar, wenn man die Zahl der Diagnosen durch das Screening in den beiden Gruppen miteinander vergleicht: In der Gruppe mit der schnell verlaufenden Erkrankung können zwei Diagnosen durch das Screening gestellt werden (Patienten 5 und 6), während in der Gruppe mit der langsam verlaufenden Erkrankung vier Diagnosen durch die Teilnahme am Screening gestellt werden können (Patienten 11 bis 14).

Der unterschiedliche Nutzen für die Patienten lässt sich ebenfalls gut erkennen:

Die Patienten 1 bis 4 sind zum Zeitpunkt der geplanten Testdurchführung bereits symptomatisch, bei ihnen findet kein Screening mehr statt. Die Patienten 5 und 6 sind in der präklinischen Phase und werden im Verlauf symptomatisch, ihnen könnte – das Vorhandensein einer wirksamen Therapie für dieses Stadium vorausgesetzt – geholfen werden. Patient 7 und Patient 8 erkranken erst nach der Screening-Untersuchung und versterben mit subklinischer bzw. klinisch manifester Erkrankung an anderer Ursache. Von den Patienten 1 bis 8 profitieren also zwei Patienten von dem Screening (Nummer 5 und 6), es liegt kein Fall von Überdiagnostizierung vor.

Bei einer langsam progredienten Erkrankung zeigt sich ein anderes Bild: Patient 9 und Patient 10 sind bei der geplanten Durchführung bereits symptomatisch, ein Screening findet bei ihnen nicht mehr statt. Bei den Patienten 11 und 12 kann die Erkrankung vor der Manifestation durch das Screening erkannt werden. Sie würden im Laufe des Krankheitsverlaufes symptomatisch werden und somit von einer – in diesem Stadium der Erkrankung wirksamen – Therapie profitieren. Bei den Patienten 13 und 14 kann die Diagnose durch das Screening gestellt werden, die klinische Manifestation wäre aber erst nach dem Tod aus anderer Ursache erfolgt, sie haben also von der Diagnosestellung keinen Nutzen (abhängig von der gewählten Definition handelt es sich hierbei um Überdiagnostizierung). Die Patienten 15 und 16 haben zum Screening-Zeitpunkt noch keine nachweisbare Erkrankung und wären auch bis zu ihrem Lebensende nicht symptomatisch geworden. Von den Patienten 9 bis 16 profitieren folglich ebenfalls zwei Patienten von dem Screening (Patienten 11 und 12). Bei den Patienten 13 und 14 wird die Erkrankung ebenfalls diagnostiziert, klinische Beschwerden hätten sie jedoch im Verlauf nicht entwickelt, da sie vor der klinischen Manifestation der im Screening entdeckten Erkrankung an einer anderen Ursache verstorben wären; von einer eventuell begonnenen Therapie hätten sie folglich nicht profitiert. Bei diesen beiden Fällen handelt es sich um Überdiagnostizierung (ausgehend von der wohl am häufigsten genutzten Definition).

1.2. Messung und Quantifizierung von Überdiagnostizierung

Um das Ausmaß von Überdiagnostizierung angeben zu können, sind zwei Aspekte nacheinander zu betrachten, und zwar zum einen die Gewinnung der Rohdaten durch die Wahl eines geeigneten Studienkonzeptes und zum anderen die eigentliche Berechnung eines Zahlenwertes aus den vorliegenden Daten.

Mit dem grundlegenden Problem der Nachweisbarkeit und Messbarkeit von Überdiagnostizierung beschäftigten sich Welch und Kollegen. Sie merken zu der Frage nach der individuellen Nachweisbarkeit von Überdiagnostizierung an, dass ein Nachweis auf dieser Ebene nur bei Therapieverweigerung nach Diagnosestellung und Abwarten des natürlichen Verlaufes möglich sei, die Messung in einer Population aber grundsätzlich einfacher durchführbar sei (Welch et al. 2011).

Etzioni und Kollegen haben in ihrer Arbeit einen Ansatz genutzt, der weniger an konkreten Studientypen orientiert ist. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit sind die (aus Sicht der Autoren) beiden Hauptansätze zur Abschätzung von Überdiagnostizierung: zum einen die Beobachtung von Inzidenzunterschieden und zum anderen die Nutzung von statistischen Modellen zur Berechnung (Etzioni et al. 2013). Biesheuvel et al. haben in ihrer Arbeit den Schwerpunkt auf eine systematische Darstellung der vorhandenen Daten zur Überdiagnostizierung beim Brustkrebs-Screening gelegt, in dem Artikel aber auch die unterschiedlichen Berechnungsansätze (zwei basierend auf Inzidenzen, einer basierend auf Modellen) dargestellt (Biesheuvel et al. 2007).

Carter und Kollegen analysierten in einem systematischen Review die verschiedenen Studientypen, mit denen die Frage nach der Überdiagnostizierung beim Krebs-Screening untersucht wird. Sie suchten dazu ohne Einschränkung beim Studiendesign nach Primärarbeiten zu insgesamt neun häufigen Krebserkrankungen und untersuchten die unterschiedlichen Ansätze auf eine möglichst präzise Beschreibung einer eventuellen Überdiagnostizierung (Carter et al. 2015a).

Die 52 gefundenen Arbeiten wurden dabei in vier Gruppen eingeteilt: randomisierte kontrollierte Studien, Studien auf der Grundlage von Befunden aus Bildgebung oder pathologischer Untersuchung, Studien basierend auf Modellen und ökologische bzw. Kohortenstudien.

Bei den 21 Studien basierend auf Modellen besteht laut den Autoren ein potenzieller Bias bei den zugrunde liegenden Daten und Annahmen, vielfach seien die Modelle auch nicht ausreichend validiert. Bei 15 von 21 der untersuchten Studien kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass ein hohes Risiko für einen Bias besteht.

Bei den acht Studien auf der Grundlage von Befunden aus Bildgebung oder pathologischer Untersuchung sehen die Autoren verschiedene Probleme: Unter anderem wurden in den gefundenen Studien nur nicht-progrediente Erkrankungen untersucht und die Nachbeobachtung war vielfach nicht befriedigend.

Bei den 20 ökologischen bzw. Kohortenstudien sehen die Autoren eine Gefahr der Verzerrung durch einen Selektionsbias. Kritisch betrachten sie ebenfalls, dass vielfach die Inzidenz vor der Studiendurchführung als Vergleichsgrundlage bei der Auswertung genutzt wird; die tatsächliche Inzidenz kann sich dabei gegebenenfalls anders entwickelt haben als durch Hochrechnungen aus den vorhandenen Daten der Vergangenheit angenommen, sodass das Ergebnis verfälscht wird. Auch bei einem (alternativen) Vergleich mit einer anderen geografischen Region droht eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Confounder. Das Risiko eines Bias wurde in vielen der untersuchten

Arbeiten durch zusätzliche Schritte wie eine Adjustierung der Risikofaktoren vermindert. Bei der Auswertung ist eine zu kurze Nachbeobachtungszeit eine mögliche Fehlerquelle, teils werden auch bei der Berechnung des Ausmaßes von Überdiagnostizierung Modellrechnungen einbezogen.

Bei den drei Nachbeobachtungen von randomisierten kontrollierten Studien sahen die Autoren ein geringes Risiko für einen Bias bzw. für Confounder. Auch hier ist eine ausreichende Nachbeobachtungszeit nicht immer gegeben.

In der Zusammenfassung kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Nachbeobachtung von randomisierten kontrollierten Studien das geringste Risiko für eine Verzerrung aufweist, solche Studien allerdings einen hohen Ressourcenaufwand haben und nicht zur Überwachung von Überdiagnostizierung geeignet sind. Gut designte ökologische oder Kohortenstudien (als Kriterien nennen die Autoren unter anderem die Vermeidung von Confoundern und einem Selektionsbias [ggf. durch Adjustierung] sowie eine ausreichende Nachbeobachtungszeit) mit einer entsprechenden Auswertung und Interpretation sind nach Meinung der Autoren gut geeignet, das Maß an Überdiagnostizierung abzuschätzen, und können auch den Verlauf über die Zeit erfassen (Carter et al. 2015a).

Welch et al. nennen ebenfalls verschiedene Ursachen für einen Bias bei Studien: einen Selektionsbias bei den Studienteilnehmern (Healthy Screenee Effect), des Weiteren die Verzerrung durch einen Lead Time Bias (Verlängerung der Überlebenszeit nach der Diagnosestellung allein durch die frühere Diagnosestellung, nicht durch ein verbessertes Therapieergebnis) sowie Überdiagnostizierung. Daraus folgern die Autoren, dass nur randomisierte kontrollierte Studien mit Erfassung der Mortalität geeignet sind, zuverlässige Fakten über den Wert einer früheren Diagnosestellung zu erhalten. Andere Studienkonzepte werden in dem Buch in diesem Zusammenhang nicht diskutiert (Welch et al. 2011).

Die Arbeit von de Gelder und Kollegen beleuchtet den zweiten oben angeführten Aspekt, die konkrete Berechnung eines einzelnen Zahlenwertes, um das Ausmaß der Überdiagnostizierung zu quantifizieren. Die Autoren fanden in ihrer Arbeit mittels einer systematischen Literaturrecherche zum Thema Überdiagnostizierung beim Brustkrebs-Screening in 15 als relevant eingestuftem Artikeln aus den Jahren 2004 bis 2010 sieben verschiedene Arten der Berechnung. Welche Berechnungsvariante die „richtige“ ist, hängt auch von der konkreten Fragestellung der Arbeit ab: Bei einem Vergleich verschiedener Screening-Strategien (beispielsweise mit unterschiedlichen Altersgrenzen) kann das Verhältnis von überdiagnostizierten Fällen zu allen im Verlaufe des Lebens auftretenden Fällen nützlich sein, wohingegen bei der individuellen Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an einem Screening das Verhältnis von überdiagnostizierten Fällen zu allen Fällen ab dem entsprechenden Alter bedeutsam für die Entscheidung sein kann (de Gelder et al. 2011).

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, Definitionen des Begriffes „Überdiagnostizierung“ und die grundsätzliche Anwendbarkeit des Konzeptes in der Allgemeinmedizin am Beispiel des Diabetes-Screenings zu untersuchen, nicht ein solches Screening umfassend zu bewerten. Insofern wird die Suche nach Daten zur Überdiagnostizierung beim Diabetes-Screening auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt und auf einen Einschluss ökologischer und Kohortenstudien (mit einer

notwendig werdenden ausführlichen Bewertung der oben skizzierten möglichen Bias-Quellen) verzichtet.

1.3. Forschungsfragen zum Thema Definitionen von Überdiagnostizierung

Wie in der Einleitung beschrieben, wird derzeit diskutiert, was genau unter dem Begriff Überdiagnostizierung zu verstehen ist. Vor der Prüfung der Anwendbarkeit in der Allgemeinmedizin (oder auch weiter gefasst einer Anwendung außerhalb der etablierten Anwendung im Bereich der Onkologie) stellen sich daher verschiedene Fragen, die sich zu zwei Fragenkomplexen zusammenfassen lassen:

Fragenkomplex 1: Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“

- In welchem Kontext wird der Begriff „Überdiagnostizierung“ momentan verwendet?
- Welche Rollen spielen dabei nicht-onkologische Fragestellungen, insbesondere allgemeinmedizinische Fragestellungen? Existiert eventuell schon eine (breite) Anwendung des Begriffes außerhalb der Onkologie und hat sich somit das Konzept bereits außerhalb der Onkologie etabliert?
- Handelt es sich beim Thema Überdiagnostizierung vielleicht doch um ein weitgehend etabliertes und feststehendes Konzept?

Als Surrogatparameter für die letzte Frage soll die Untersuchung dienen, in wie vielen Arbeiten eine Definition genannt wird und wie oft darauf verzichtet wird, wie man es eher bei einem feststehenden Konzept erwarten würde.

Neben diesem ersten Fragenkomplex, der sich vor allem mit der aktuellen Verwendung des Begriffes beschäftigt, stellt sich die Frage nach den tatsächlich verwendeten Definitionen.

Fragenkomplex 2: Definitionen für Überdiagnostizierung

- Was sind die Kernkomponenten der gefundenen Definitionen?
- Gibt es ein gemeinsames inhaltliches „Grundgerüst“ in den verschiedenen Definitionen?
- Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten weisen sie auf?

Dazu sollen verschiedene Definitionen gesammelt sowie ihre Unterschiede und Gemeinsamkeiten aufgezeigt und analysiert werden. Anschließend wäre zu prüfen, inwiefern eine so gegebenenfalls gefundene Basisdefinition außerhalb der Onkologie anwendbar wäre, insbesondere in der Allgemeinmedizin. Sollte eine Anwendbarkeit möglich und sinnvoll sein, so soll dies am Beispiel des Diabetes-Screenings geschehen.

1.3.1. Methodische Vorüberlegungen zur Definitionenanalyse

Eine Analyse aller jemals verwendeten Definitionen des Begriffes schien methodisch nicht sinnvoll möglich zu sein. Mithilfe der Nutzung mehrerer Datenbanken hätte zwar eine weitgehende Abdeckung der Verwendung in Zeitschriften erfolgen können, eine orientierende Suche allein in der Medline-Datenbank lieferte aber schon an die 4.000 Suchtreffer. Für die Fragestellung, in welchem Zusammenhang der Begriff „overdiagnosis“ verwendet wird, wären fast alle Treffer relevant gewesen. Eine orientierende Durchsicht zeigte zudem, dass etwa die Hälfte der Arbeiten nicht nur den Begriff nannte, sondern auch eine Definition für ihn enthielt, sodass von 1.500 bis 2.000 zu analysierenden Definitionen auszugehen war.

Um den Stand in der medizinischen Diskussion zu erfassen, wurde deswegen die Suche auf eine Auswahl häufig zitierter Journale beschränkt. Die Auswahl dieser Journale aus

verschiedenen Kategorien (Medizin allgemein, Onkologie, Pathologie und Epidemiologie) sollte sicherstellen, mögliche verschiedene Sichtweisen auf das Thema trotz der beschränkten Auswahl abbilden zu können.

In den Definitionen, die bei der Konzeption der Auswertungsstrategie bereits bekannt waren, konnten drei Grundbestandteile identifiziert werden:

- 1) Bestimmung einer Ausgangssituation: Zunächst wird eine Ausgangssituation definiert, bei der die Definition angewendet werden kann. Hierzu gehören die von der Definition erfassten Erkrankungen (beispielsweise alle Erkrankungen oder nur Krebserkrankungen), ein Untersuchungskontext, gegebenenfalls mit Angabe eines genauen Testverfahrens (alle Untersuchungen, nur Screening-Untersuchungen, ...), sowie bei vielen patientenorientierten Definitionen die Frage nach der Symptombefreiheit.
- 2) Bestimmung eines Beobachtungsobjektes: Hier kann es sich um Patienten und ihre Beschwerden handeln, denkbar sind aber auch Befunde eines diagnostischen Verfahrens, beispielsweise einer Bildgebung oder einer histologischen Untersuchung.
- 3) Abgrenzung von der sinnvollen Diagnosestellung: Als dritter grundsätzlicher Bestandteil der Definitionen werden Punkte erfasst, die Überdiagnostizierung von einer (im Sinne des Konzeptes) „sinnvollen“ Diagnosestellung abgrenzen, also Charakteristika für das Zuviel an Diagnosestellung sind.

Diese drei Grundbestandteile bildeten die Struktur für die Analyse der Definitionen, das methodische Vorgehen ist weiter unten im Methodenteil ausführlich beschrieben.

1.4. Diabetes mellitus Typ 2: Rationale für ein Screening und Gefahr der Überdiagnostizierung

1.4.1. Auswahl des Diabetes mellitus als Beispiel

Von den für Erwachsene vorgesehenen Früherkennungsuntersuchungen lässt sich nur ein Teil in der hausärztlichen Praxis durchführen. Dazu gehören die Gesundheits-Vorsorgeuntersuchung, das Hautkrebscreening sowie der Test auf verborgenes Blut im Stuhl. Andere Untersuchungen wie Koloskopien werden nicht regelhaft in einer hausärztlichen Praxis durchgeführt.

Ausgehend von den Ergebnissen der orientierenden Vorabsuche nach Definitionen ist eine gesicherte Diagnose eine Voraussetzung, damit überhaupt von Überdiagnostizierung gesprochen werden kann. Von einer besonderen praktischen Relevanz des Themas Überdiagnostizierung ist auszugehen, wenn Diagnosesicherung und Therapie nicht identisch sind und eine Therapieentscheidung aufgrund der vorliegenden Befunde und der gestellten Diagnose notwendig ist. Bei den in der Einleitung genannten Themen Brustkrebs-Screening mittels Mammografie und Früherkennung von Prostatakrebs ist dies der Fall (auffällige Bildgebung bzw. Tastbefund jeweils mit histologischem Nachweis, anschließende Therapie).

Wendet man diese Überlegung auf Früherkennungsuntersuchungen in einer Hausarztpraxis an, so eignet sich das Hautkrebs-Screening nur bedingt als Thema für diese Arbeit (die Diagnosesicherung erfordert eine Probenentnahme, bei der in der Regel der komplette suspekte Befund entfernt wird). Im Falle der Stuhluntersuchung auf verstecktes Blut wird noch keine Diagnose gestellt, sondern eine weitere Abklärung – in der Regel mittels Koloskopie – erforderlich (die zum einen meist nicht in einer hausärztlichen Praxis stattfindet, zum anderen wird der suspekte Befund vielfach ebenfalls komplett abgetragen und der histologischen Diagnostik zugeführt, sodass sich die therapeutische Konsequenz am ehesten auf eine Verkürzung der Kontrollintervalle bezieht).

Von den Maßnahmen der Gesundheits-Vorsorgeuntersuchung fiel die Wahl letztlich auf das Diabetes-Screening, unter anderem auch wegen der Vielzahl unentdeckter Fälle (ausführlicher im Abschnitt 1.4.3. Rationale für ein Diabetes-Screening dargestellt).

1.4.2. Diagnostik des Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus kann diagnostiziert werden, wenn einer oder mehrere der folgenden Befunde vorliegen: HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol), Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit 2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) (Kerner und Brückel 2012).

Als weitere Entitäten sind die abnorme Nüchternglukose (impaired fasting glucose = IFG) für den Bereich der Nüchternglukose von 100 bis 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l) im venösen Plasma sowie die gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance = IGT) für eine 2-h-Plasmaglukose beim OGTT im Bereich von 140 bis 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l) bei Nüchtern-Glukosewerten < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l) definiert (Kerner und Brückel 2012).

Diese Definitionen überschneiden sich mit verschiedenen Definitionen des Prädiabetes. Nach WHO-Definition fallen darunter Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 110 bis

125 mg/dl oder einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) mit 2-h-Wert von 140 bis 200 mg/dl. Davon weicht die American Diabetes Association (ADA) ab, sie fordert für die Diagnose eines Prädiabetes einen Nüchternblutzucker von 100 bis 125 mg/dl, einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) mit 2-h-Wert von 140 bis 200 mg/dl oder einen HbA1c von 5,7 bis 6,4 % (Bansal 2015).

Hiervon abzugrenzen ist das metabolische Syndrom: Bei 20 - 25 % der erwachsenen Weltbevölkerung können dessen Befunde (siehe Tabelle 1: Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms nach der) nachgewiesen werden. Patienten mit einem metabolischen Syndrom haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (International Diabetes Federation (IDF) 2006).

Abdominelle Adipositas (Taillenumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm [Werte gelten für Europäer und Nordamerikaner]; bei einem BMI von > 30 kg/m ² kann eine abdominelle Adipositas angenommen werden und auf eine Messung des Hüftumfanges verzichtet werden)	
<u>plus</u> zwei beliebige der folgenden vier Faktoren	
Erhöhte Triglyzeride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder spezifische Therapie gegen diese Fettstoffwechselstörung
Vermindert HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bei Männern < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) bei Frauen oder eine spezifische Therapie gegen diese Fettstoffwechselstörung
Erhöhter Blutdruck	Systolischer Blutdruck ≥ 130 oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg oder Behandlung eines zuvor diagnostizierten arteriellen Hypertonus
Erhöhte Nüchternglukose	Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder zuvor diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus

Tabelle 1: Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms nach der International Diabetes Federation (IDF) 2006

Eine Testung des Urins auf Glukose mittels Teststreifen sowie eine Bestimmung des Blutzuckers (ohne weitere methodische Einschränkung) ist in Deutschland Teil der Gesundheits-Vorsorgeuntersuchung ab 35 Jahren (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss 2011), sodass im Rahmen dieser Untersuchung in Deutschland ein Diabetes-Screening stattfindet.

1.4.3. Rationale für ein Diabetes-Screening

Allgemein sprechen für die Einführung bzw. Durchführung eines Diabetes-Typ-2-Screenings zwei entscheidende Aspekte: Zum einen ist der Diabetes mellitus eine häufige Erkrankung mit einer Vielzahl nicht diagnostizierter Fälle, zum anderen könnte das Erkennen in der latenten Phase des Diabetes symptomatische Folgeerkrankungen verringern (Simmons et al. 2011a).

Zur Häufigkeit des Diabetes mellitus existieren unter anderem Daten aus der Addition-Studie (angelegt als Therapiestudie bei Patienten im Alter von 40 bis 69 Jahren mit einem

bisher unbekanntem Diabetes mellitus Typ 2): Dort wurden unter 76.308 Risikopatienten (identifiziert durch einen von zwei Fragebogen bzw. vorhandene Aufzeichnungen in der Praxis unter anderem zu Alter, Geschlecht und Gewicht) ohne bisher bekannten Diabetes mellitus 3.233 Diabetiker identifiziert (Sandbæk et al. 2008), entsprechend einem Anteil von 4,2 %.

Eine andere Arbeit aus derselben Studie gibt an, dass der Anteil der Patienten mit einem bisher unbekanntem, durch das Screening entdeckten Diabetes mellitus Typ 2 unter den untersuchten Personen (teils nach der Identifizierung von Risikogruppen mittels verschiedener Fragebogen, teils ohne vorherige Risikostratifizierung) 0,33 bis 1,09 % der Zielpopulation beträgt (van den Donk et al. 2011). In der Teilgruppe aus Leicester wurde keine vorherige Risikoeinschätzung vorgenommen und bei 0,33 % der Zielpopulation bzw. 3,4 % der Teilnehmer mit Bluttest ein bisher unbekannter Diabetes mellitus Typ 2 durch das Screening diagnostiziert (van den Donk et al. 2011).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (repräsentative Gesundheitsbefragung und -untersuchung im Zeitraum von 2008 bis 2011) wird in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes die Prävalenz eines bekannten Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland im Alter von 18 bis 79 Jahren mit 7,2 % (rund 4,6 Millionen Menschen) angegeben, die Häufigkeit eines bisher unbekanntem Diabetes mellitus in derselben Gruppe mit 2,0 % (rund 1,3 Millionen Menschen) (Robert Koch-Institut 2015). Laut Daten der AOK lebten in den Jahren 2009 bzw. 2010 in Deutschland mindestens 5,8 Millionen Menschen mit einem ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 (Tamayo et al. 2016).

Damit ist eine der beiden grundlegenden Voraussetzungen für eine mögliche Überdiagnostizierung vorhanden, wie sie von Welch und Black am Beispiel von Krebserkrankungen beschrieben worden sind (Welch und Black 2010), nämlich das Vorhandensein bisher nicht diagnostizierter asymptomatischer Patienten. (Mit der Einführung eines Screenings wird aktiv nach solchen Patienten gesucht, was die zweite Grundvoraussetzung für das Entstehen von Überdiagnostizierung darstellt.)

Zu den möglichen Folgen eines Diabetes mellitus gehören unter anderem die diabetische Retinopathie, Erblindung, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Niereninsuffizienz und Wundheilungsstörungen (Robert Koch-Institut 2015; Waugh et al. 2013; Welch et al. 2011), die aber nicht bei allen Patienten auftreten, sodass hier die Gefahr einer Überdiagnostizierung besteht (Welch et al. 2011). Eine Metaanalyse zur Effektivität von kombinierten Ernährungs- und Bewegungsprogrammen zur Prävention des Diabetes mellitus Typ 2 bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko fand nur sehr begrenzte und teils widersprüchliche Angaben zur Verringerung klinischer Ereignisse (u. a. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse) (Balk et al. 2015). Ein weiterer systematischer Review zum Diabetes-Screening im Allgemeinen kam zu einem vergleichbaren Ergebnis (Selph et al. 2015).

1.5. Forschungsfragen zum Diabetes-Screening

Im Rahmen dieser Dissertation mit der Hauptfragestellung nach den verschiedenen Definitionen von Überdiagnostizierung und der Anwendbarkeit des Konzeptes außerhalb der Onkologie sollte keine Neuevaluation des Themas Diabetes-Screening stattfinden. Dabei hätten neben den möglichen (positiven) Folgen der Einführung eines Screening-Programmes wie Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität oder ein verändertes Verhalten (gesundheitsbewussteres Verhalten durch bessere Informiertheit oder gesund-

heitsschädlicheres Verhalten durch ein Gefühl von Sicherheit bei einem negativen Testergebnis) auch zusätzliche psychologische Aspekte wie Angst eine Rolle bei der Entscheidung für oder gegen ein Diabetes-Screening spielen müssen (Rahman et al. 2012a).

Vielmehr sollte es hier nach der Klärung der grundsätzlichen Anwendbarkeit außerhalb onkologischer Fragestellungen im ersten Teil ausschließlich um die Frage gehen, ob ausreichend Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, um die Frage nach einer Überdiagnostizierung beim Diabetes-Screening zu beantworten.

2. Methodik

2.1. Begriffsverwendung und Definitionen

2.1.1. Methodische Grundlage für die Teilfragestellungen

Als grundsätzliche Methodik wurde eine selektive Literaturrecherche gewählt. Um bei einer handhabbaren Datenmenge eine Darstellung der aktuell vorhandenen Definitionen zu erhalten (als aktuell wurde der Zeitraum der letzten zehn Jahre definiert), wurde die Suche auf den Zeitraum vom 01.01.2004 bis 14.10.2014 (Zeitraum der letzten zehn Jahre bis Datum der Suche) und eine Auswahl von Zeitschriften beschränkt. Diese wurden einerseits nach dem Impact Factor ausgewählt, um die besonders häufig zitierten Arbeiten zu erfassen, andererseits wurde durch eine Einteilung in vier Kategorien (Pathologie, Medizin allgemein, Onkologie, Epidemiologie) versucht, verschiedene mögliche Sichtweisen auf das Thema Überdiagnostizierung zu erfassen.

Ausgewählte Zeitschriften

Die Zeitschriften wurden nach dem Impact Factor (Journal Citation Report Science Edition 2013) ausgewählt, wobei jeweils die fünf Zeitschriften mit dem höchsten Impact Factor ausgewählt wurden (in der Gruppe PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH wurden nur Zeitschriften mit dem Themenschwerpunkt Epidemiologie berücksichtigt).

Aus der Kategorie PATHOLOGY (Thomson Reuters 2014c) wurden ausgewählt: Annual Review of Pathology, Acta Neuropathologica, Journal of Pathology, Modern Pathology und American Journal of Pathology.

Aus der Kategorie MEDICINE, GENERAL & INTERNAL (Thomson Reuters 2014a) wurden ausgewählt: New England Journal of Medicine, The Lancet, Journal of the American Medical Association JAMA, The BMJ, Annals of Internal Medicine.

Aus der Kategorie PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH (Thomson Reuters 2014d) wurden ausgewählt: International Journal of Epidemiology, Epidemiologic Reviews, Epidemiology, Journal of Clinical Epidemiology, European Journal of Epidemiology.

Aus der Kategorie ONCOLOGY (Thomson Reuters 2014b) wurden ausgewählt: CA a Cancer Journal for Clinicians, Nature Reviews Cancer, Lancet Oncology, Cancer Cell, Journal of Clinical Oncology.

2.1.2. Suchstrategie

Über OvidSP wurde auf die Datenbanken Medline (Zeitraum: 1946 bis October Week 1 2014) und Embase (Zeitraum: 1980 to 2014 Week 41) zugegriffen und potenziell relevante Artikel mit der im Anhang 1: Suchstrategie und Trefferzahlen zum Finden von Definitionen dargestellten Suchstrategie identifiziert.

Dabei wurden neben dem Begriff „overdiagnos*“ als Wortstamm für das Substantiv, Verb und Adjektiv auch die Schreibvariante mit Bindestrich sowie verschiedene Synonyme wie overdetektion und pseudodisease verwendet, die sich in einführenden Arbeiten fanden. Die Suchstrategie ist ausführlich im Anhang 1: Suchstrategie und Trefferzahlen zum Finden von Definitionen dokumentiert.

Der zeitliche Rahmen wurde beschränkt auf den Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum aktuellen Stand der Datenbank. Die Suche wurde am 14.10.2014 durchgeführt.

2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien der Definitionensuche

Teilfragestellung Begriffsverwendung

Da für die erste (Teil-)Fragestellung die Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“ und die verschiedenen Definitionen möglichst umfassend erfasst werden sollten, wurden alle Suchtreffer zunächst als relevant betrachtet. Dazu wurden die entsprechenden Daten (Identifikation der Arbeit, Zeitschriftenkategorie sowie thematisierte Erkrankung(en)) mit der im Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen beigefügten Tabelle erfasst.

Absichtlich wurde hierbei noch einmal zwischen der Zeitschriftenkategorie und dem inhaltlichen Thema unterschieden, insbesondere, um die Arbeiten aus den Zeitschriftenkategorien Epidemiologie, Medizin allgemein und Pathologie weiter einteilen und analysieren zu können.

Eine Eingrenzung auf englisch- oder deutschsprachige Ergebnisse war durch die vorherige Auswahl der Zeitschriften nicht notwendig.

Ausgeschlossen wurden lediglich Zusammenfassungen von Konferenzbeiträgen (A1), Briefe an Zeitschriften (A2) und reine Verweise auf andere Arbeiten (A3). Inhaltlich ausgeschlossen wurden Arbeiten, in denen der Begriff nicht vorkam (beispielsweise wurde die Formulierung „Cohort study of people aged 65 and over diagnosed as having depression.“ von der Suche als Treffer anerkannt, aber nicht als relevant eingestuft; A4) oder die sich inhaltlich nicht mit diagnostischen Fehlern beschäftigten (A5).

Alle so gefundenen Nennungen des Terminus Überdiagnostizierung wurden in den Kategorien Zeitschriftenkategorie, Screening und thematisierte Erkrankung(en) jeweils in eine Subkategorie (entsprechend der Tabelle im Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen) eingeteilt, also beispielsweise in Zeitschriftenkategorie – Epidemiologie (ZK1), Screening – kein Bezug zum Screening (S0) und thematisierte Erkrankungen(en) – übergreifende Arbeit (T3).

Die ein- und ausgeschlossenen Arbeiten finden sich im Anhang 3: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“.

Teilfragestellung Definitionen

Prinzipiell ist die Verwendung eines Begriffes wie Überdiagnostizierung nicht an das Vorhandensein einer Definition im selben Text gebunden. Es wurde daher zunächst erfasst, ob in der untersuchten Arbeit überhaupt eine Definition vorhanden war (die anschließend mit der unten folgenden Methodik weiter erfasst wurde) oder nicht.

Nannte eine Arbeit mehrere Definitionen, so wurde dies entsprechend dokumentiert. Im Falle einer Festlegung auf eine von mehreren (grundsätzlich verschiedenen) Definitionen für die entsprechende Arbeit wurde diese Definition für die weitere Analyse verwendet, andernfalls keine.

Im Abschnitt 1.3.1. Methodische Vorüberlegungen zur Definitionenanalyse ist bereits erläutert worden, dass bei der Analyse der Definitionen drei Grundbestandteile zu

untersuchen sind. Diese wurden mithilfe der Tabelle 5 (siehe Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen) erfasst.

Die Erfassung der Ausgangssituation wurde aufgeteilt in die von der Definition erfassten Erkrankungen, den Anwendungskontext (Definition beschränkt sich auf das Screening, keine Einschränkung, ...) und die Frage nach der Symptommfreiheit bei Diagnosestellung. Neben der wie in der Einleitung dargestellten häufig vorkommenden Nutzung im Bereich von Screening-Verfahren wurde bei der Erstellung auch an die Möglichkeit einer diagnostischen Abklärung bei einem symptomatischen Patienten (A2 Punkt 2 und A3 Punkt 0 in Tabelle 5) gedacht, bei der zufällig ein anderer Befund auffällt.

Bei dem letzten Punkt dieses Abschnittes, der Symptommfreiheit bei Diagnosestellung, wurde nur eine explizite Forderung danach als A3 Punkt 1 gewertet. Durch diese Einschränkung sollte gewährleistet werden, dass in diese Kategorie nur beschwerdefreie Patienten fallen. Formulierungen wie „eine Veränderung, die sich auch im Laufe nicht klinisch präsentiert hätte“, wurden in die Kategorie A3 Punkt 9 eingeordnet, da nicht eindeutig ist, was unter klinische Präsentation fällt: Neben dem Auftreten von Symptomen könnte beispielsweise auch die Nachweisbarkeit durch eine (allgemeine) körperliche Untersuchung gemeint sein.

Ein weiterer zentraler Bestandteil der Definitionen ist die Bestimmung eines Beobachtungsobjektes. Hier kann es sich um Patienten und ihre Beschwerden handeln, denkbar sind aber auch Befunde eines diagnostischen Verfahrens, beispielsweise einer Bildgebung oder einer histologischen Untersuchung.

Als ein dritter Grundbestandteil konnte die Abgrenzung von einer sinnvollen Diagnosestellung identifiziert werden. Auf der Grundlage der bis dahin bekannten Definitionen wurden insbesondere die Nennung einer bleibenden Symptommfreiheit sowie das Fehlen einer Verkürzung der restlichen Lebenszeit erwartet (Z1 Punkt 1 und Z2 Punkt 0 in Tabelle 5).

Dabei wurde zwischen Symptommfreiheit und Verkürzung der Lebenszeit unterschieden, da einige Erkrankungen (zum Beispiel Herzrhythmusstörungen) auch ohne vorherige Symptome zum Tod führen können.

Um weitere mögliche Aspekte abzudecken, wurden denkbar erscheinende Möglichkeiten in der Gruppe Z3 zusammengestellt: Neben konstanten Befunden in der Histologie oder einem bildgebenden Verfahren wurde auch an die Möglichkeit einer (geringfügigen) Veränderung durch die Eingruppierung Z3 Punkt 2 bzw. Z3 Punkt 4 gedacht. Beispielfähig wären eine nur geringe Größenzunahme in der Bildgebung oder die Zunahme von Zellatypien ohne Nachweis eines invasiven Wachstums denkbar.

2.1.4. Auswertung

Ausgewertet wurden absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten der Zuordnung zu den verschiedenen Subkategorien bzw. die Häufigkeit, mit der ein bestimmter Aspekt in verschiedenen Definitionen als Bestandteil gefordert wird. Die Diagrammerstellung erfolgte jeweils mit SPSS Version 22, zur Vereinfachung der Dateneingabe in SPSS wurden die verschiedenen Möglichkeiten mit Nummern codiert. Eine Auflistung findet sich im Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen. Die gefundenen Definitionen wurden zusätzlich in Tabelle 2 und Tabelle 3 (siehe Ergebnissteil) erfasst und die für die Definition relevanten Abschnitte durch Fettdruck hervorgehoben.

2.2. Daten zum Diabetes-Screening

2.2.1. Methodische Grundlage

Um die Frage nach Daten zum Ausmaß von Überdiagnostizierung beim Diabetes-Screening zu beantworten, wurde als Ansatz eine systematische Literaturübersicht gewählt.

2.2.2. Suchstrategie

Zum Auffinden geeigneter randomisierter kontrollierter Studien (wegen der oben im Kapitel 1.2. Messung und Quantifizierung von Überdiagnostizierung diskutierten Bias-Möglichkeiten bei anderen Studienarten erfolgte nur eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien) wurden die Datenbanken Medline, Embase und das Cochrane Central Register of Controlled Trials durchsucht; die Suchstrategie für die Datenbanken Medline und Embase orientierte sich an den Empfehlungen des BMJ (BMJ 2012).

Die ausführliche Dokumentation findet sich in Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 im Anhang 4: Suchstrategie zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien zum Diabetes-Screening.

Die Suche wurde am 20. März 2015 durchgeführt.

2.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien Diabetes-Screening

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (E1) mit einer Kontrollgruppe ohne Intervention (E2) eines Diabetes-Screenings (E3) im ungefilterten Patientengut (ambulanter Bereich/Notaufnahme ohne vorherige Selektion; E4) bei Patienten über 18 Jahren (E5) ohne bisher bekannten Diabetes mellitus (E6).

Diese Einschlusskriterien sollten die typische Ausgangssituation eines Diabetes-Screenings in der Allgemeinmedizin erfassen.

Die Studien mussten die Patienten über mindestens sechs Monate nachbeobachten (E7) und Angaben zur Diabeteshäufigkeit in den Gruppen enthalten (E8). Zur Bewertung der Überdiagnostizierung sollten außerdem Angaben zu Morbidität und/oder Mortalität (E9) sowie Angaben zur Inzidenz von Folgeerkrankungen (E10) enthalten sein. Die Punkte E9 und E10 wurden eingeschlossen, um nicht nur Daten zur Häufigkeit einer eventuell vorliegenden Überdiagnostizierung nennen zu können, sondern diese auch in einen Kontext mit dem Nutzen stellen zu können.

Ausgeschlossen wurden Studien, die sich mit dem Typ 1-Diabetes (A1) oder anderen Diabetesformen wie dem Gestationsdiabetes (A2) beschäftigten. Auch Arbeiten, die sich ausschließlich mit dem Screening von Folgeerkrankungen (A3) befassten oder nur verschiedene Screening-Methoden (A4) verglichen, wurden ausgeschlossen, ebenso Arbeiten, die nur der Erfassung der Prävalenz dienten (A5). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Conference-Abstracts (A6) und Beiträge, die nicht in Englisch oder Deutsch verfasst waren (A7).

2.2.4. Auswertung

Am Beispiel des Prostata- und Brustkrebs-Screenings haben Etzioni et al. (2013) dargestellt, wie sehr sich die verschiedenen Studien hinsichtlich Studiendesign und -kontext (Studientyp, untersuchte Population, Screening-Strategie, ...) unterscheiden, und die Frage aufgeworfen, inwieweit sich die Ergebnisse überhaupt sinnvoll miteinander

vergleichen bzw. zu einem Gesamtergebnis integrieren lassen. Daher sollen die mit der oben skizzierten Suchstrategie gefundenen Daten in einer qualitativen Zusammenfassung dargestellt und miteinander verglichen werden, ohne eine zusammenfassende Neuberechnung im Sinne einer Metaanalyse anzustreben.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Definitionensuche

Die im Anhang 1: Suchstrategie und Trefferzahlen zum Finden von Definitionen dokumentierte Suche lieferte nach der Einschränkung auf den Untersuchungszeitraum 160 Treffer (ohne zeitliche Einschränkung 233), darunter 25 Zusammenfassungen von Konferenzbeiträgen (Abstracts), 28 Briefe/Kommentare sowie 16 Mehrfachnennungen. Unter den restlichen Beiträgen fanden sich fünf Verweise auf andere Arbeiten und vier thematisch nicht passende Beiträge. Nach deren Ausschluss verblieben 82 Arbeiten für die weitere Analyse (siehe hierzu auch Abbildung 3).

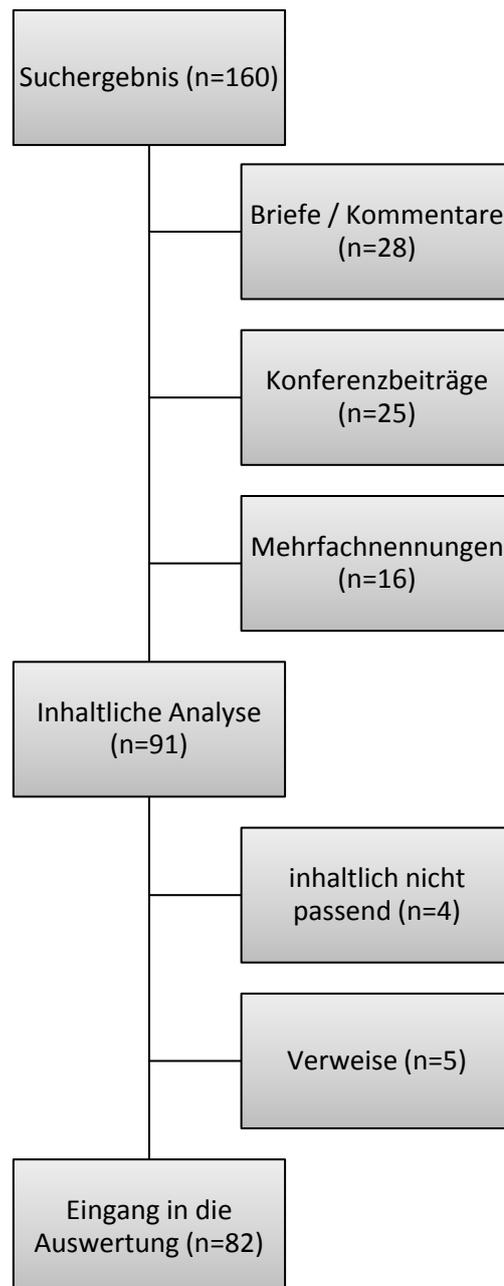


Abbildung 3: Selektion der relevanten Arbeiten zur Verwendung und Definition des Begriffes „Überdiagnostizierung“

3.1.1. Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“

Von den ausgewerteten Arbeiten stammten fünf aus epidemiologischen Zeitschriften, 60 aus Zeitschriften der Gruppe Medizin allgemein. 13 Treffer resultierten aus Zeitschriften mit dem Schwerpunkt Onkologie und vier relevante Artikel aus Zeitschriften des Themengebietes Pathologie (siehe auch Abbildung 4).

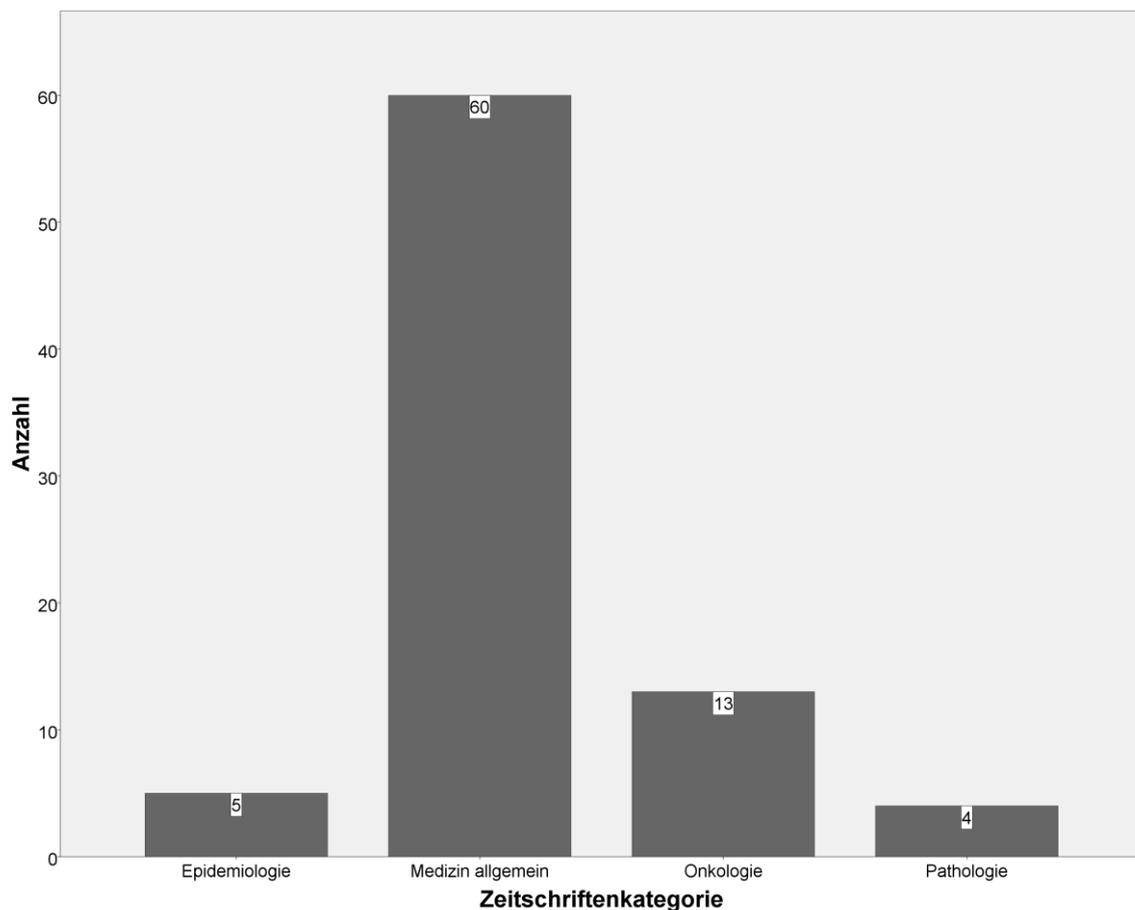


Abbildung 4: Verteilung der Treffer auf die Zeitschriftenkategorien

Eine andere Verteilung zeigt sich bei den Themenschwerpunkten (siehe Abbildung 5: Themen der untersuchten Arbeiten): Das Thema Überdiagnostizierung wird vor allem im Bereich Krebserkrankungen/Neoplasien diskutiert (62 von insgesamt 82 Arbeiten). Andere Themengebiete kommen deutlich seltener vor (20 Arbeiten), 13 dieser 20 Arbeiten befassen sich mit einer spezifischen Erkrankung/Erkrankungsgruppe, sieben Arbeiten waren erkrankungsübergreifend.

Die Arbeiten zu nicht-malignen Konditionen, die sich spezifisch mit einer Erkrankung beziehungsweise Erkrankungsgruppe auseinandersetzen, thematisieren Demenz (Brunet 2014), Depression (Hickie 2007; Parker 2007), Bluthochdruck (Hodgkinson et al. 2011), Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (Inker et al. 2012), Malaria (Leslie et al. 2012; Reyburn et al. 2004; Reyburn et al. 2007), Tuberkulose (Liebeschuetz et al. 2004), vulvovaginale Candidose (Sobel 2007), Zöliakie (Vohra 2014), nicht-neoplastische Erkrankungen bei hospitalisierten Kindern (Duke et al. 2006) sowie Multiple Sklerose (Whiting et al. 2006).

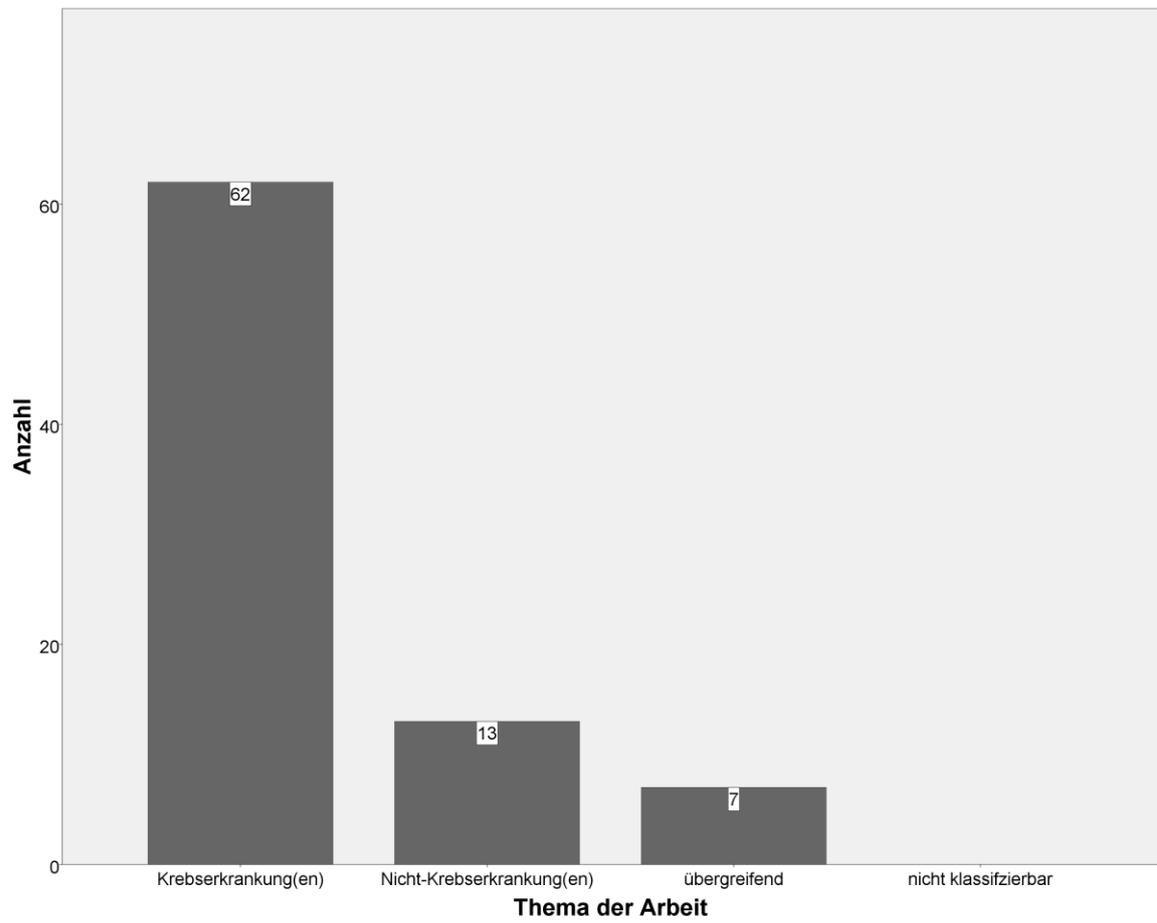


Abbildung 5: Themen der untersuchten Arbeiten

Zumeist wurde der Begriff „Überdiagnostizierung“ in Arbeiten genannt, die sich mit Screening-Untersuchungen befassten (54 von 82 Arbeiten, siehe Abbildung 6). In 23 Arbeiten wurde der Begriff ohne Bezug zu einer Screening-Maßnahme verwendet, bei fünf Arbeiten gelang keine eindeutige Zuordnung.

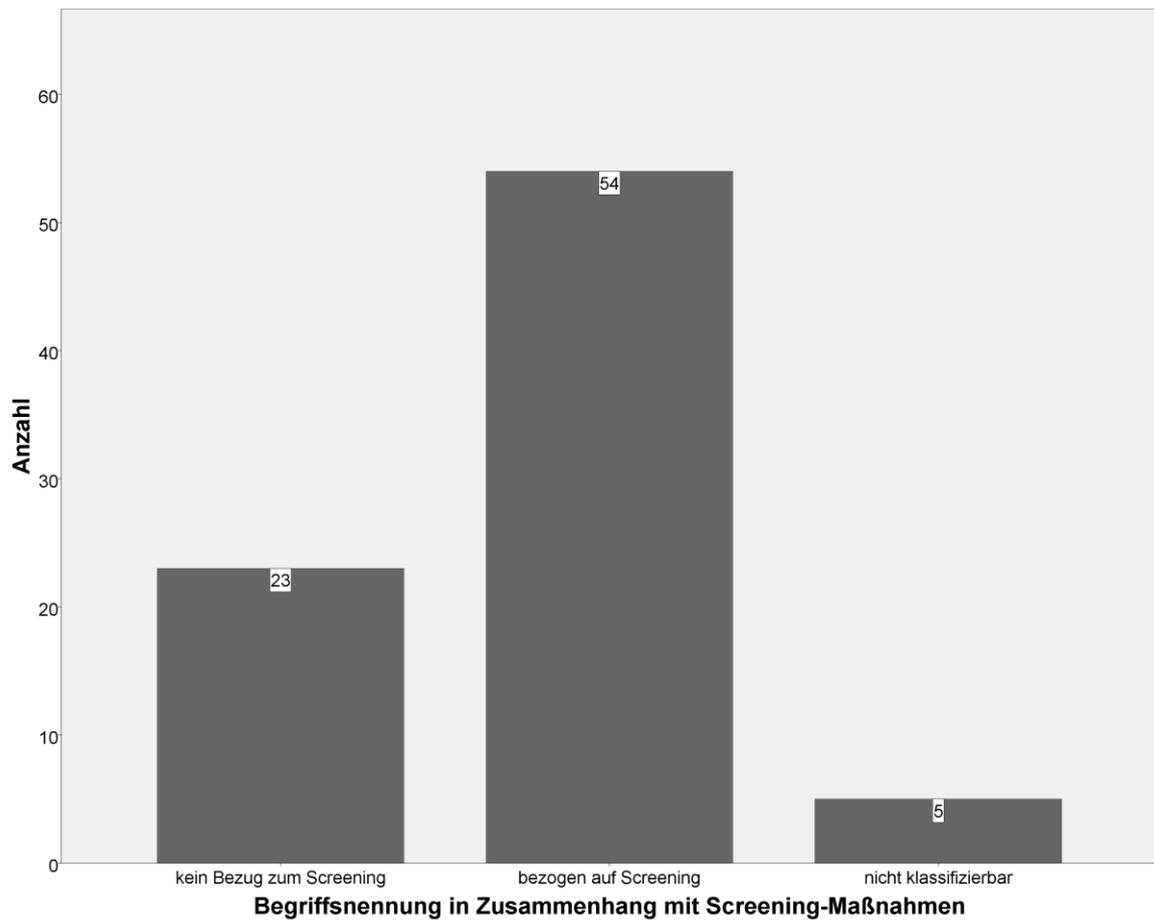


Abbildung 6: Nennung des Begriffes „Überdiagnostizierung“ im Zusammenhang mit Screening-Maßnahmen

Bei den untersuchten Arbeiten wurde bei 42 von 82 Arbeiten auf eine Definition für Überdiagnostizierung verzichtet, während 40 Autoren den Begriff definierten (Abbildung 7). In insgesamt 18 dieser 40 Arbeiten wurde auf eine andere Arbeit verwiesen (diese Definitionen finden sich in Tabelle 2), während 22 Autoren auf einen Verweis verzichteten (siehe Tabelle 3).

Die Arbeit von Etzioni et al. (2013) nennt zwei sehr unterschiedliche Definitionen, allerdings legen sich die Autoren auf eine der beiden Definitionen fest, sodass diese gewählte Definition für die weitere Analyse berücksichtigt wurde.

Die Arbeit von Moynihan et al. (2012) unterscheidet zwischen einer engen und einer weiter gefassten Definition und wurde daher klassifiziert als „mehrere Definitionen mit Zitierung vorhanden“. Da es sich hierbei jedoch nicht um zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze handelt, wurde die Definition von der weiteren Analyse nicht ausgeschlossen.

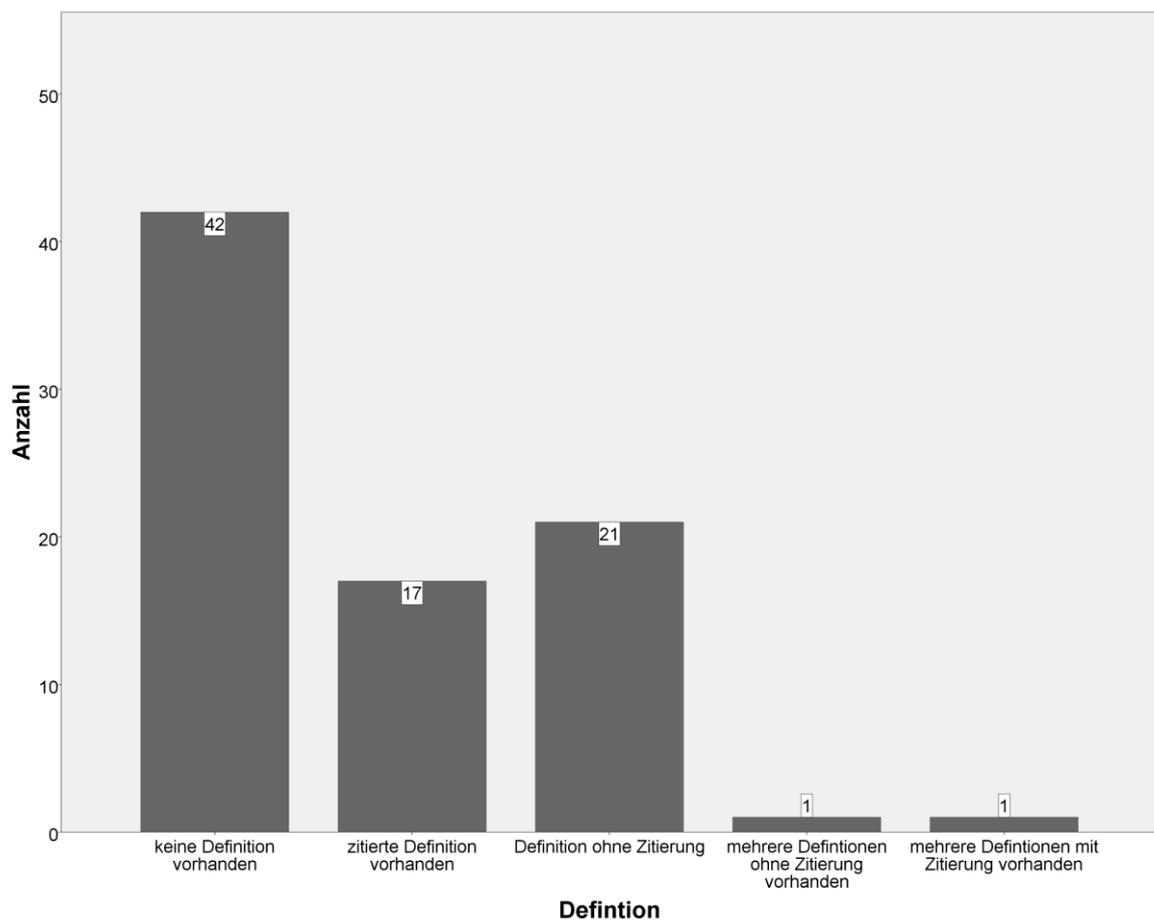


Abbildung 7: Vorhandene Definitionen

3.1.2. Definitionen für den Begriff „Überdiagnostizierung“

Vor der Bewertung und der Diskussion der gefundenen Definitionen stellt sich die Frage nach dem überwiegenden Verständnis des Begriffes. In die statistische Auswertung sind 40 Definitionen eingegangen.

Ausgangssituation

Die meisten der erfassten Definitionen (siehe Abbildung 8) beschränken sich auf Krebserkrankungen (32 von 40 Definitionen), sechs Definitionen enthielten keine Einschränkung, bei zwei war keine eindeutige Zuordnung möglich.

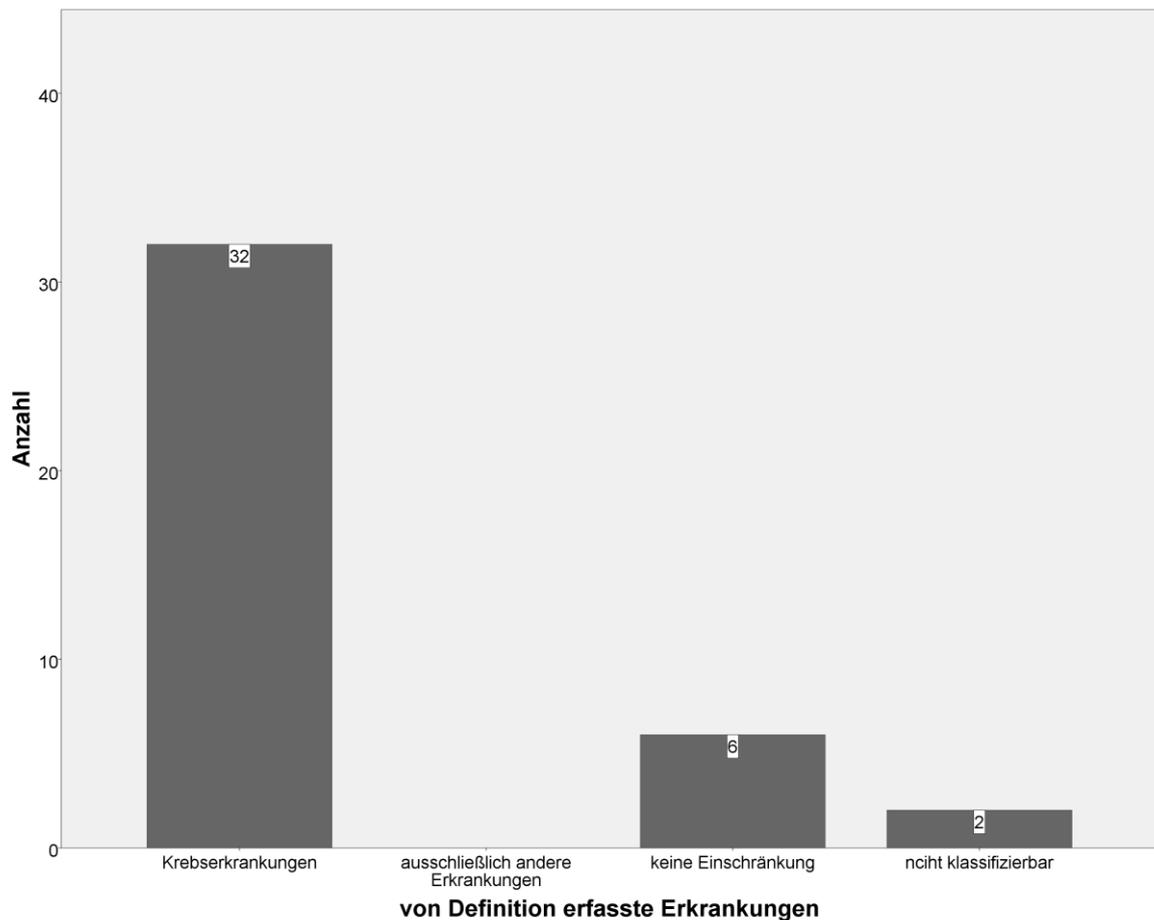


Abbildung 8: Von den Definitionen abgedeckte Erkrankungen

Der überwiegende Teil der Definitionen (25 von 40, siehe Abbildung 9) verlangt eine Diagnosestellung durch Screening-Maßnahmen. Ein geringerer Teil (12 von 40) beschränkt sich nicht darauf, sondern lässt den Weg zur Diagnosestellung offen und ermöglicht so beispielsweise auch den Einschluss zufälliger Befunde bei einer Untersuchung, die aus einem anderen Grund indiziert war. Drei Definitionen ließen sich nicht eindeutig zuordnen.

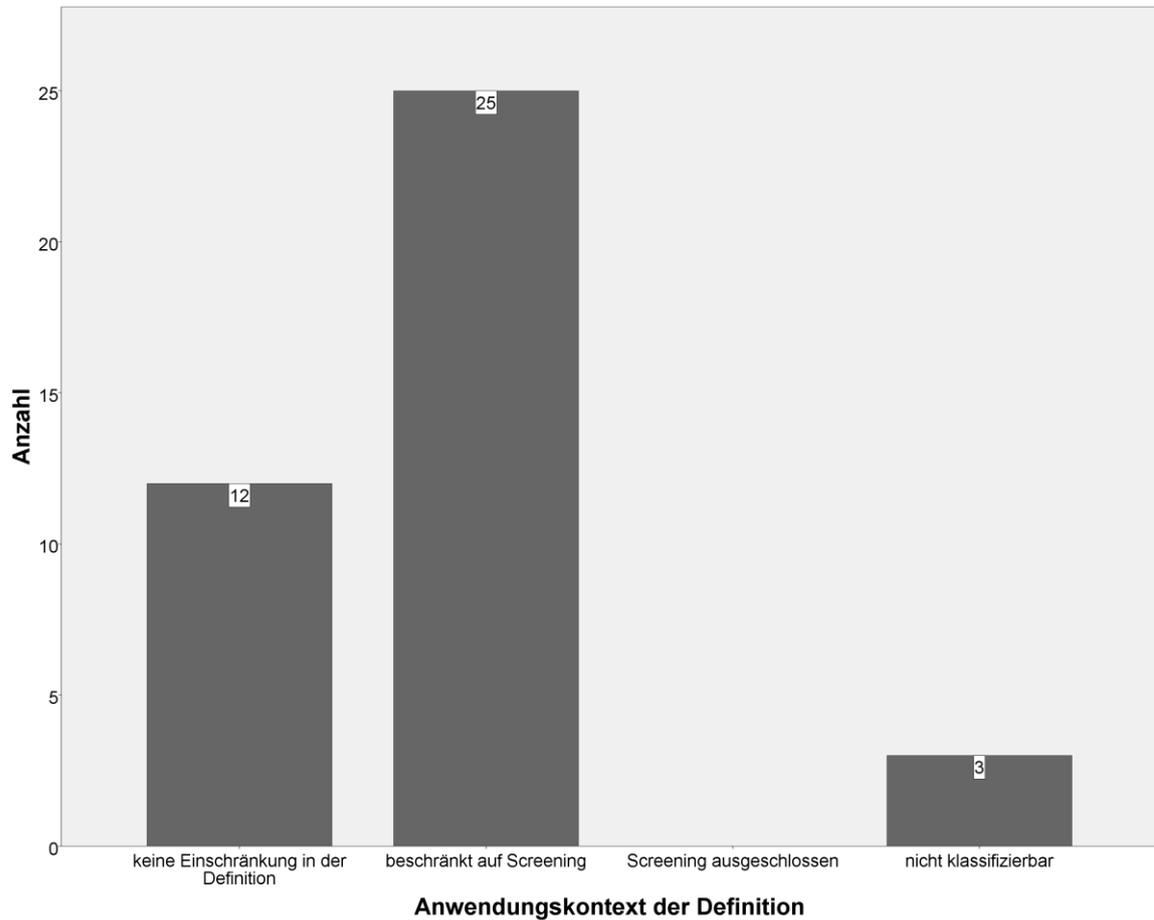


Abbildung 9: Von der Definition vorgegebener Anwendungskontext

Als letzter Aspekt der Ausgangssituation wurde analysiert, ob die Definitionen explizit eine Symptommfreiheit der Patientin bzw. des Patienten fordern. Sieben Definitionen fordern dies nicht, zwölf fordern eindeutig die Symptommfreiheit. Der überwiegende Teil der untersuchten Definitionen (21 von 40; siehe auch Abbildung 10) hat hier keine eindeutige Formulierung, sondern verwendet Umschreibungen wie beispielsweise „would not have presented clinically“ (Biesheuvel et al. 2007) oder „would not become clinically apparent“ (Esserman et al. 2013), bei denen eine gewisse Unschärfe verbleibt.

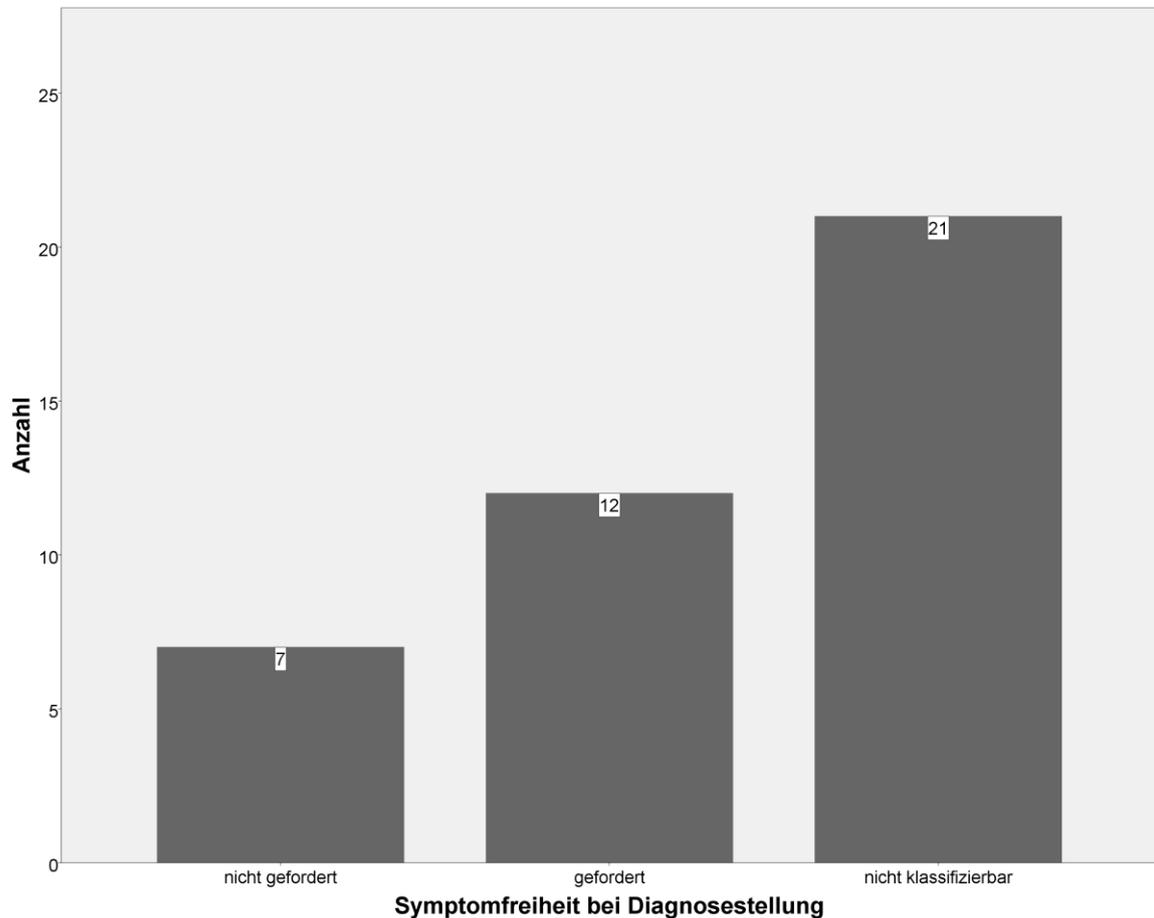


Abbildung 10: Symptommfreiheit bei Diagnosestellung

Beobachtungsgegenstand

Die meisten (35 von 40; vgl. Abbildung 11) der analysierten Definitionen betrachten Patienten und ihre Symptomatik oder das klinische Bild. Nur die Definition von Elfstrom et al. (2014) stützt sich auf den Befund der Histologie, keine der Definitionen auf ein bildgebendes Verfahren. Bei vier Definitionen war keine eindeutige Zuordnung möglich.

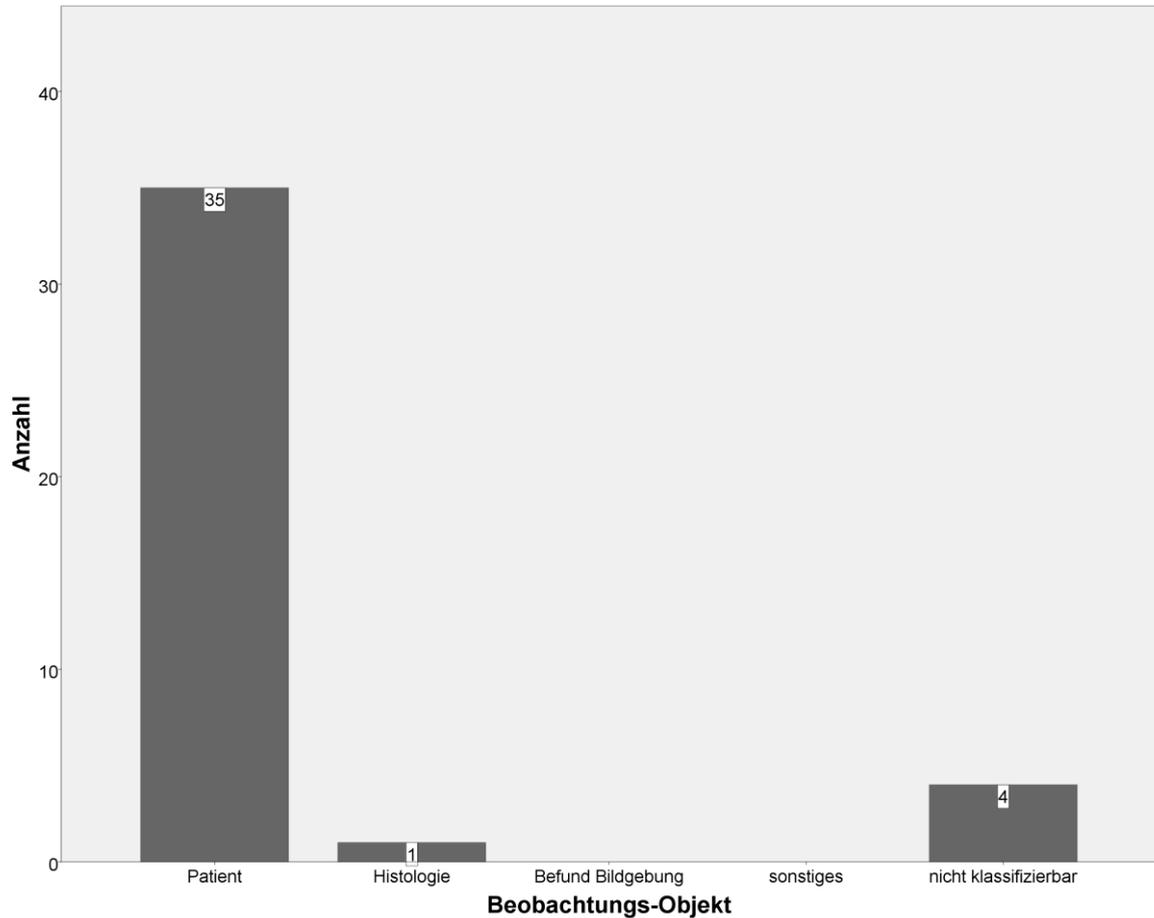


Abbildung 11: Beobachtungsobjekt in den Definitionen

Abgrenzung von der sinnvollen Diagnosestellung

Der letzte hier untersuchte Aspekt der Definition erfasste den zukünftigen Verlauf der Erkrankung und somit auch die Charakteristiken, die Überdiagnostizierung von einer sinnvollen Diagnosestellung unterscheiden.

Dabei wurde zunächst der Aspekt der (bleibenden) Symptomfreiheit untersucht. In 13 Definitionen wurde eindeutig eine bleibende Symptomfreiheit gefordert, in fünf Definitionen wurde auf eine solche explizite Formulierung verzichtet (siehe auch Abbildung 12). Der überwiegende Teil (22 von 40 Definitionen) verwendet keine eindeutige Formulierung, sondern es werden ähnlich unscharfe Formulierungen wie bei der Frage der Symptomfreiheit bei Diagnosestellung verwendet.

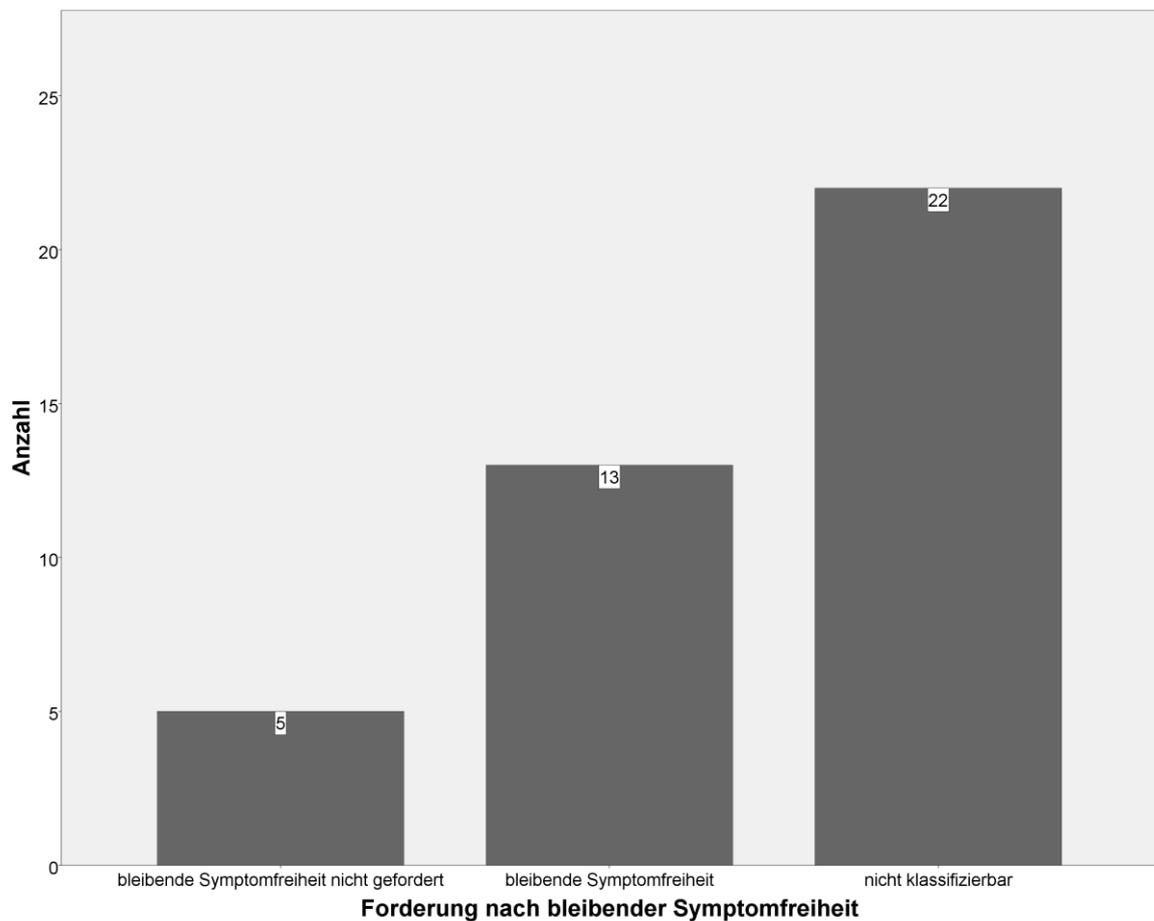


Abbildung 12: Forderung nach bleibender Symptomfreiheit

Als weiterer Aspekt wurde untersucht, ob eine Verkürzung der Lebenszeit von den Definitionen erfasst wird (Abbildung 13). 24 der 40 untersuchten Definitionen treffen keine Aussage zu einer möglichen Verkürzung der Lebenszeit, 14 fordern, dass die Lebenszeit nicht verkürzt wird. Bei zwei Definitionen gelang keine eindeutige Zuordnung.

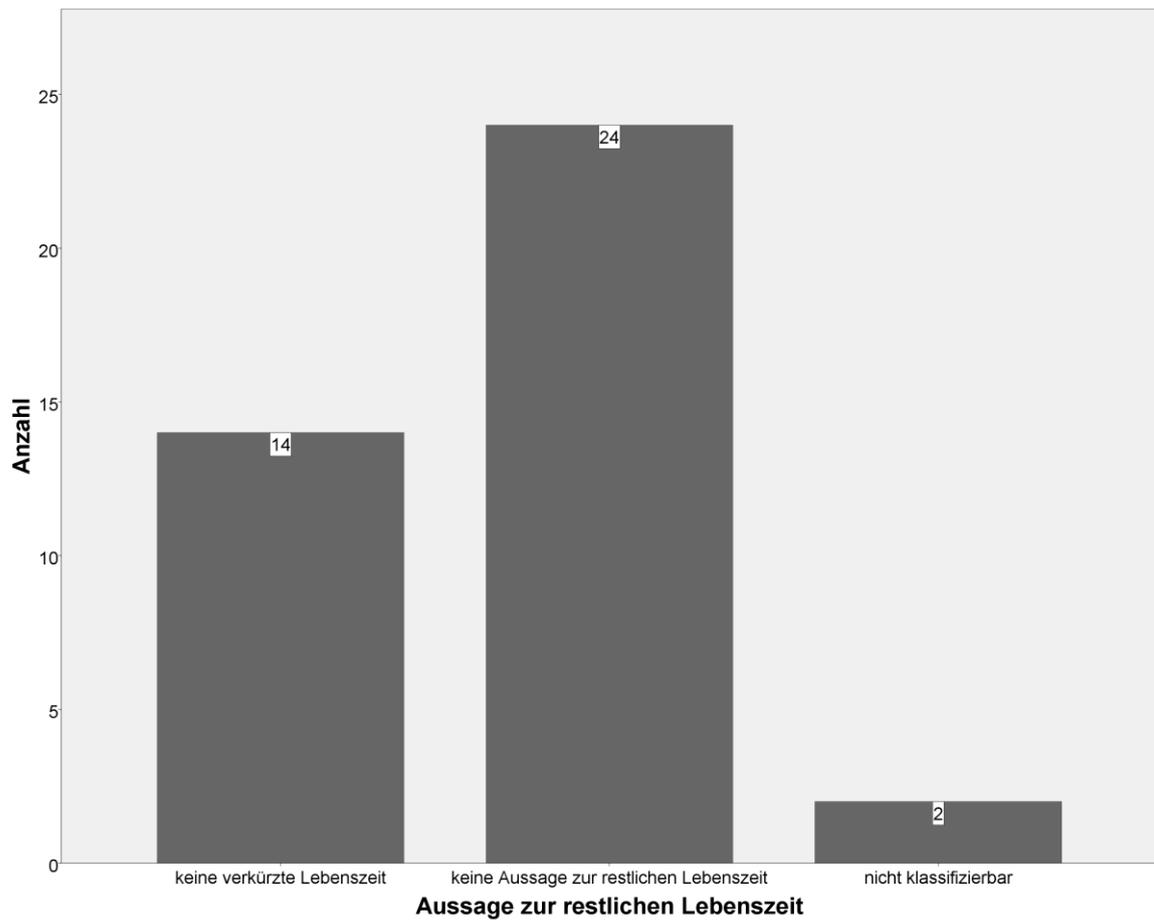


Abbildung 13: Aussage zur restlichen Lebenszeit

Als letzter Punkt wurden mögliche weitere Aspekte des zukünftigen Verlaufes (und damit der Unterscheidung zwischen einer sinnvollen und einer nicht sinnvollen Diagnosestellung) untersucht (siehe Abbildung 14). 30 von 40 Arbeiten nannten keinen weiteren Aspekt. Neun Arbeiten nannten Aspekte, die sich nicht auf Bildgebung oder Histologie bezogen. Darunter waren die Arbeiten von Burke et al. (Überdiagnostizierung beim genetischen Screening liegt dann vor, wenn die Person asymptomatisch bleibt oder der Krankheitsverlauf nicht verändert werden kann; Burke et al. 2011), Cooperberg und Kollegen (Aspekt der Lebensqualität; Cooperberg et al. 2005; Cooperberg et al. 2011), Essermann et al. (Aspekt der Therapie; Esserman et al. 2014), Etzioni et al. (explizite Nennung des Todes durch andere Erkrankungen; Etzioni et al. 2013), Moynihan et al. (Verweis auf andere weitere Definitionen, die beispielsweise auch die Therapie erfassen; Moynihan et al. 2012), Nelson et al. (Entwicklung einer klinischen Nachweisbarkeit ist unwahrscheinlich in der Zukunft; Nelson et al. 2009), Pace und Keating (verschiedene Ursachen von Überdiagnostizierung wie Patientenalter, Verhalten des Tumors und Begleiterkrankungen; Pace und Keating 2014) und Seigneurin et al. (explizite Forderung nach histologischer Sicherung; Seigneurin et al. 2011). Eine Arbeit nannte eine Änderung des histologischen Befundes in einem begrenzten Rahmen (Elfstrom et al. 2014).

Eine ausführlichere Beschreibung der zusätzlichen Aspekte findet sich im folgenden Abschnitt, in dem die 40 hier zunächst statistisch analysierten Definitionen noch einmal ausführlich dargestellt werden.

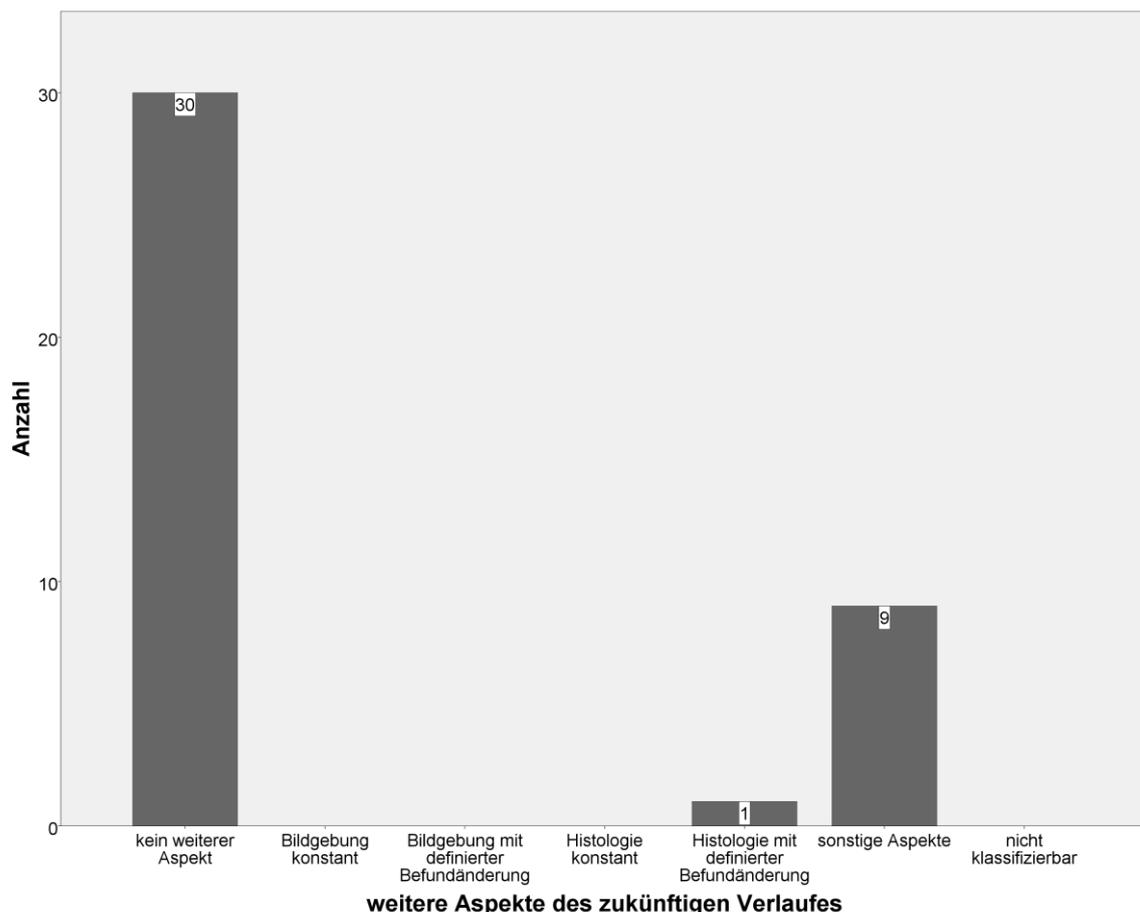


Abbildung 14: Weitere Aspekte des zukünftigen Verlaufes

Auch die einzelnen Definitionen und zum Teil die umgebenen Textteile sollten näher betrachtet werden. Tabelle 2 zeigt zunächst die 18 Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor, bevor anschließend in Tabelle 3 die 22 Definitionen ohne Zitierung aufgeführt sind.

Autor und Jahr	Verwendete Definition	Zitiert wurde
de Koning et al. 2014	Overdiagnosed cases are the additional number of lung cancer cases detected in the screening scenarios compared with the estimated number of cases diagnosed in the absence of screening (12). [...] Another scenario that reflects overdiagnosis is a person who has lung cancer that is expected to be clinically detected after death from other causes but whose cancer in the screening scenario is detected before death from other causes.	Draisma et al. 2009 [entspricht 12; Harry de Koning war in dieser Arbeit ebenfalls einer der Autoren]
Elmore und Fletcher 2012	The excess cases of cancer found on screening were examples of overdiagnosis, defined as occurring when “a condition is diagnosed that would otherwise not go on to cause symptoms or death” (2). Overdiagnosis need not imply that a given screening effort is ineffective or ill-advised. Indeed, overdiagnosis has been documented in effective screening programs for several types of cancer, including breast cancer.	Welch und Black 2010 [entspricht 2]
Hersch et al. 2013	However, in some cases a screening mammogram detects a cancer that would have neither caused death nor presented clinically during the woman’s lifetime,¹ meaning she would never have acquired a cancer diagnosis had she not attended screening.² This is termed overdiagnosis or over-detection.	Welch und Black 2010 [entspricht 1] Jørgensen und Gøtzsche 2010 [entspricht 2]
Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012	Some screen-detected cancers, however, might never have progressed to become symptomatic in the absence of screening, and some women would die from another cause before the cancer became evident. These cancers are nonetheless treated. This adverse consequence (harm) of screening is called overdiagnosis or over-detection, and is defined as the “detection of cancers that would never have been found were it not for the screening test”. ² It refers to all cancers, invasive or in situ, because both are actively treated.	IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies 2002 [entspricht 2]

Tabelle 2: Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition	Zitiert wurde
Jørgensen und Gøtzsche 2009	Screening for cancer may lead to earlier detection of lethal cancers but also detects harmless ones that will not cause death or symptoms. The detection of such cancers, which would not have been identified clinically in someone's remaining lifetime, is called overdiagnosis and can only be harmful to those who experience it. ¹ [...] Overdiagnosis can be measured precisely in a randomized trial with lifelong follow-up if people are assigned to a screening or control group for as long as screening would be offered in practice, which in most countries is 20 years. Overdiagnosis would be the difference in number of cancers detected during the lifetime of the two groups, provided the control group or age groups not targeted are not screened.	IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies 2002 [entspricht 1]
Kalager et al. 2012	Mammography screening increases breast cancer incidence (1) owing to earlier detection of cancer that would otherwise have been diagnosed later in life and to overdiagnosis of cancer that would not have been identified clinically in a lifetime (2).	Jørgensen und Gøtzsche 2009 [entspricht 2]
Kaplan und Malmgren 2013	Screened populations have also been shown to have a higher incidence of breast cancer than unscreened populations, suggesting that some cases of screened cancer will never develop into clinically significant conditions during the patient's lifetime. The term "overdiagnosis" has been applied to this phenomenon (3). [...] We believe that the term "overdiagnosis" in the context of breast cancer places this problem in an inappropriate light, suggesting that these patients do not have cancer. The question is not whether we should find early, more easily treatable cases of breast cancer but rather how to treat early-stage cancer found on mammography.	Kalager et al. 2012 [entspricht 3]
Miller et al. 2014	Over-diagnosis refers to the possibility that a screen detected cancer might not otherwise become clinically apparent during the lifetime of the woman. ^{2,3} Over-diagnosis can be estimated in a randomised screening trial when a sufficiently long period has elapsed from the cessation of screening—that is, when all cancers should have become clinically apparent in both trial arms.	Moss 2005 [entspricht 2] Welch 2009 [entspricht 3]

Tabelle 2 (Fortsetzung): Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition	Zitiert wurde
Moynihan et al. 2012	Narrowly defined, overdiagnosis occurs when people without symptoms are diagnosed with a disease that ultimately will not cause them to experience symptoms or early death. ³ More broadly defined, overdiagnosis refers to the related problems of overmedicalisation and subsequent overtreatment, diagnosis creep, shifting thresholds, and disease mongering, all processes helping to reclassify healthy people with mild problems or at low risk as sick. ⁸	Welch et al. 2011 [entspricht 3] Moynihan und Cassels 2005 [entspricht 8]
Nelson et al. 2009	Harms include radiation exposure, pain during procedures, patient anxiety and other psychological responses, consequences of false-positive and falsenegative test results, and overdiagnosis. “Overdiagnosis” refers to women receiving a diagnosis of invasive or noninvasive breast cancer who had abnormal lesions that were unlikely to become clinically evident during their lifetimes in the absence of screening (15). Overdiagnosis may have a greater effect on women with shorter life expectancies because of age or comorbid conditions.	Day 2005 [entspricht 15; dort: „Lesions that are detected at screening but which would not have surfaced clinically in the lifetime of the individual constitute overdiagnosis, the major form of harm associated with screening programmes.”]
Njor et al. 2013	In screening mammography, the most serious concern is the risk of overdiagnosis — that is, diagnosis of breast cancer that would in the absence of screening not have led to clinically manifest disease in the woman’s lifetime. ¹ Overdiagnosis cannot be identified biologically, as distinguishing between progressive and non-progressive or slowly progressive cancers is not possible with current diagnostic tools. Overdiagnosis can therefore be investigated only epidemiologically.	Paci und Duffy 2005 [entspricht 1]
Pace und Keating 2014	Overdiagnosis is the detection of a tumor through screening that would not have become clinically evident in the absence of screening. Overdiagnosis can occur either because of a tumor’s indolent pathological features or because of competing mortality risks attributable to older age or comorbidities. ⁴³	Etzioni et al. 2013 [entspricht 43]

Tabelle 2 (Fortsetzung): Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition	Zitiert wurde
Pharoah et al. 2013	As a result of the continuing controversy, Michael Marmot was asked to chair an independent panel to review the evidence for the benefits and harms of breast cancer screening in the UK. The full report and a summary of the panel's findings were published in 2012. ⁷ [...] The key harm considered by the panel was that of overdiagnosis – defined as the diagnosis of a breast cancer as a result of screening that would not otherwise have been detected in the woman's lifetime.	Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012 [entspricht 7]
Seigneurin et al. 2011	Overdiagnosis refers to the detection of histologically confirmed invasive cancers or carcinoma in situ that would never have clinically surfaced in the absence of screening. ^{8,9}	Paci und Duffy 2005 [entspricht 8] Welch und Black 2010 [entspricht 9]
Tammemagi und Lam 2014	Overdiagnosis. This refers to cancers that would not have become clinically significant and led to death if left untreated. ⁴⁹ Such tumors may be relatively common in some cancers that are screened for, such as breast and prostate cancer.	Detterbeck 2012 [entspricht 49]
Veronesi et al. 2012	A potential disadvantage of screening for lung (14) and other types (14–18) of cancer is that a fraction of cases of screening-detected cancer are overdiagnosed; that is, it would not have become symptomatic in the patient's lifetime and would not have caused death. Such cancer is so slow-growing that the patient dies of other causes (14), never progresses, or may even regress (19).	Welch und Black 2010 [entspricht 14]
Walter und Schonberg 2014	Overdiagnosis occurs when a diagnosis of malignancy is made in a patient who would never have been affected clinically by that malignancy in the absence of screening. Overdiagnosis is the major harm of cancer screening and its risk increases with age because life expectancy decreases and there is a higher proportion of slower growing cancers in older patients. ⁷³	Welch und Black 2010 [entspricht 73]

Tabelle 2 (Fortsetzung): Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition	Zitiert wurde
Zackrisson et al. 2006	Over-diagnosis of breast cancer at screening may be defined as the detection of cases that would never have come to clinical attention without screening. ¹⁻³	Duffy 2005 [entspricht 2] Day 2005 [entspricht 3]

Tabelle 2 (Fortsetzung): Definitionen mit Verweis auf einen anderen Autor

Potenziell problematisch ist das Zitieren von Definitionen, die ihrerseits nur zitiert wurden. In den gefundenen Textstellen ergibt sich eine Kette, an deren Ende Kaplan und Malgrem (2013) Kalager et al. (2012) zitieren. Diese wiederum berufen sich auf Jørgensen und Gøtzsche (2009), die auf Welch (2006) verweisen. Bei solchen Verkettungen besteht immer die Möglichkeit einer Veränderung der Definition, auch wenn in diesem Fall der Zitierungen keine relevanten Veränderungen der Definition nachweisbar sind.

Erwähnenswert ist die Definition, die von Nelson et al. verwendet worden ist (Nelson et al. 2009). Die Formulierung „‘Overdiagnosis’ refers to women receiving a diagnosis of invasive or noninvasive breast cancer who had abnormal lesions that were unlikely to become clinically evident during their lifetimes in the absence of screening (15)“ enthält das Wort unlikely (unwahrscheinlich), sodass es hier im Gegensatz zu den meisten anderen Definitionen um eine Wahrscheinlichkeit und nicht um eine absolute Sicherheit geht.

Moynihan et al. (2012) nennen zwei Definitionen, von denen die enger gefasste weitgehend mit den von anderen Autoren verwendeten Definitionen übereinstimmt. In der weiter gefassten Definition wird mit dem Begriff „Überdiagnostizierung“ auch auf Folgen wie Überbehandlung verwiesen.

Pace und Keating (2014) verbinden ihre Definition mit einem erläuternden Nachsatz zu möglichen Gründen von Überdiagnostizierung wie Wachstumseigenschaften des Tumors, Komorbiditäten oder ein fortgeschrittenes Alter.

Die Definition von Seigneurin et al. (2011) enthält mit der expliziten Forderung nach einer histologischen Sicherung der Diagnose einen Aspekt, der so in den anderen Definitionen nicht enthalten ist.

Wie bereits oben erwähnt, verzichteten 22 Autoren auf eine Zitierung bei der Verwendung ihrer Definitionen. Diese Definitionen folgen nun in Tabelle 3.

Autor und Jahr	Verwendete Definition
Aberle et al. 2013	A final potential harm of LDCT screening is overdiagnosis, meaning the diagnosis of a cancer that would not go on to cause symptoms or death. Overdiagnosis in lung cancer may result from one of following two scenarios: the cancer is so biologically indolent that it will not result in the death of the individual, or the cancer is treated or progresses sufficiently slowly that the individual dies of competing conditions such as cardiovascular or respiratory disease.
Biesheuvel et al. 2007	Overdetection is the detection of cancer that would not have presented clinically during a woman's lifetime (and therefore would not be diagnosed in the absence of screening).
Black 2006	A key concept in screening is overdiagnosis, the diagnosis of a condition that would not have become clinically significant had it not been detected by screening.
Bleyer und Welch 2012	After excluding the transient excess incidence associated with hormone-replacement therapy and adjusting for trends in the incidence of breast cancer among women younger than 40 years of age, we estimated that breast cancer was overdiagnosed (i.e., tumors were detected on screening that would never have led to clinical symptoms) in 1.3 million U.S. women in the past 30 years.
Burke et al. 2011	Overdiagnosis is an emerging challenge with particular importance for genetic screening. The term refers to a screening-based diagnosis in a person who is destined to remain asymptomatic or whose course is not changed by early diagnosis. The potential benefits and harms of overdiagnosis are influenced by treatment options, as illustrated by 2 newborn screening examples.
Cooperberg et al. 2011	Although prostate cancer kills more men annually in the United States than any malignancy except lung cancer, a substantial majority of men diagnosed ultimately die as a result of other causes. Indeed, many prostate cancers would never cause any impairment to quality or quantity of life if undetected and are thus said to be overdiagnosed.

Tabelle 3: Definitionen ohne Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition
Cooperberg et al. 2005	<p>A significant proportion of men with prostate cancer may be overdiagnosed, in the sense that diagnosis may not improve their lifespan or quality of life. However, the extent to which overdiagnosis represents a true problem relates to the consistency with which diagnosis leads invariably to active treatment. [...] Estimates of rates of overdiagnosis vary tremendously - from 15 to 84% in recent studies - depending on the definition of overdiagnosis used, as well as such factors as the pattern and method of screening, the average lead time between detection and expected clinical presentation, and secular trends in cancer incidence. Regardless of the specific number, it is certainly true that a significant fraction of men assigned the diagnosis of prostate cancer would not suffer any adverse impact to their quantity or quality of life were the cancer never detected. An argument can certainly be made, however, that overdiagnosis is a problem only to the extent that diagnosis is followed inevitably by invasive treatment, whether surgical, radiation based, or hormonal.</p>
de Gelder et al. 2011	<p>One of the harms of screening is overdiagnosis: detection of breast cancers that would not have become symptomatic during a woman's lifetime if no screening had taken place.</p>
Elfstrom et al. 2014	<p>The fact that the number of lesions detected at baseline HPV screening, in particular for CIN2, is greater than in subsequent screens has raised concerns that the increased detection rate may represent overdiagnosis of lesions that would not have progressed to invasive cancer. However, it is also possible that the increased detection rate may represent early detection.</p>
Esserman et al. 2014	<p>On March 8–9, 2012, the National Cancer Institute convened a meeting to assess the problem of cancer overdiagnosis, which occurs when tumours that would otherwise not become symptomatic are identified and treated. When this overdiagnosis is not recognised, it can lead to overtreatment.</p>
Esserman et al. 2013	<p>In March 2012, the National Cancer Institute convened a meeting to evaluate the problem of “overdiagnosis,” which occurs when tumors are detected that, if left unattended, would not become clinically apparent or cause death. Overdiagnosis, if not recognized, generally leads to overtreatment.</p>

Tabelle 3 (Fortsetzung): Definitionen ohne Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition
Etzioni et al. 2013	<p>There are 2 major concepts of overdiagnosis in the literature. The first and most commonly used defines “overdiagnosis” as screening-detected cancer that would have remained latent for the remainder of the patient’s life in the absence of screening. According to this definition, an overdiagnosed case is a true excess case of cancer, essentially “caused” by screening. Such a case may be biologically indolent and therefore clinically nonprogressive. Alternatively, it may be progressive, but the patient’s life expectancy at the time of screening detection may be short enough that death due to other causes occurs before the disease can cause symptoms. [...]</p> <p>The second concept defines overdiagnosed cancer as only biologically indolent tumors on the basis of their clinical or pathologic characteristics. This definition does not account for life expectancy at the time of screening detection, and the resulting estimates do not exhibit the same age dependency as those based on the first definition. [...]</p> <p>In the rest of this article, we use the first concept, because it is used in most overdiagnosis studies in breast and prostate cancer.</p>
Fletcher 2011	<p>Overdiagnosis occurs when cancers are found on screening that will not cause death or symptoms if left alone; such cancers either regress or do not progress.</p>
Gulati et al. 2011	<p>The diagnosis and treatment of prostate cancer that would never have been detected without screening – known as overdiagnosis and overtreatment - have long been recognized as the primary harms associated with prostatespecific antigen (PSA) screening.</p>
Heijnsdijk et al. 2012	<p>Overdiagnosis was defined as the detection of a prostate cancer during screening that would not have been clinically diagnosed during the man’s lifetime in the absence of screening.</p>
Heuvers et al. 2012	<p>Overdiagnosis occurs when a screening test detects a lung cancer that would otherwise have remained unnoticed, either because the disease remains stable, or grows so slowly that the patient dies before the disease is diagnosed due to other causes.</p>
Lansdorp-Vogelaar et al. 2014	<p>Harms were expressed as the false-positive test results and overdiagnosed cancer cases (that is, cancer that would not have caused symptoms during a person’s lifetime) per 1000 persons screened.</p>
Linós et al. 2014	<p>Overdiagnosis refers to recognition of an asymptomatic disease that will not progress to symptoms or death during a patient’s remaining lifetime.</p>

Tabelle 3 (Fortsetzung): Definitionen ohne Verweis auf einen anderen Autor

Autor und Jahr	Verwendete Definition
Mandelblatt et al. 2009	As measures of the burden that a regular screening program imposes on a population, 3 different potential screening harms were examined: false-positive mammograms, unnecessary biopsies, and overdiagnosis. [...] We define overdiagnosis as the proportion of cases in each strategy that would not have clinically surfaced in a woman's lifetime (because of lack of progressive potential or death from another cause) among all cases arising from age 40 years onward.
Schröder et al. 2009	The rate of overdiagnosis of prostate cancer (defined as the diagnosis in men who would not have clinical symptoms during their lifetime) has been estimated to be as high as 50% in the screening group.
Welch 2009	Overdiagnosis refers to the detection of abnormalities that will never cause symptoms or death during a patient's lifetime. Overdiagnosis of cancer occurs when the cancer grows so slowly that the patient dies of other causes before it produces symptoms or when the cancer remains dormant (or regresses). Because doctors don't know which patients are overdiagnosed, we tend to treat them all. Overdiagnosis therefore results in unnecessary treatment.
Zahl et al. 2004	Overdiagnosis in cancer screening is defined as the detection of low malignancy lesions that otherwise would not be detected in a patient's lifetime.

Tabelle 3 (Fortsetzung): Definitionen ohne Verweis auf einen anderen Autor

Auch hierunter finden sich einige Definitionen, die inhaltlich von den anderen abweichen:

Benson und Wishart (2013) schreiben: „A proportion of cases detected with routine screening would not have progressed to a life-threatening form of breast cancer during the patient's lifetime, and overdiagnosis of breast cancer is a cause for concern.“ Nach dieser Definition sei eine Diagnosestellung erst dann keine Überdiagnostizierung mehr, wenn der Brustkrebs lebensbedrohlich sei. Was hierbei als lebensbedrohlich gilt, bleibt unklar; im Kontext der Arbeit, die sich vor allem mit duktalem Carcinoma in situ befasst, könnte der Nachweis invasiven Wachstums gemeint sein, die Definition bleibt hier aber letztlich unscharf.

Bei Black (2006) bleibt unklar, was genau er mit „clinically significant“ meint. Ist hier das Auftreten beliebiger Symptome gemeint oder muss auch eine gewisse Schwere erreicht werden, ab der ein Symptom als klinisch signifikant gilt?

Ebenfalls interessant ist die Definition von Burke et al. (2011) in ihrer Arbeit zum Thema genetisches Screening: Als Überdiagnostizierung gilt hier, wenn keine Symptome auftreten (ein häufiger Bestandteil der Definitionen, siehe auch oben) oder wenn der Verlauf durch das Screening des Genoms nicht verändert werden kann. Der zweite Teil versteht Überdiagnostizierung nicht als Stellen einer eigentlich richtigen Diagnose (die nur nie symptomatisch geworden wäre), sondern eher als überflüssigen diagnostischen Test ohne therapeutische Konsequenz.

Cooperberg et al. (2005; 2011) verwenden in ihren Definitionen ebenfalls einen interessanten Ansatz, indem sie nicht Symptome in den Mittelpunkt stellt, sondern Lebensqualität und -dauer.

Bei Elfstrom et al. (2014) stehen nicht Symptome im Vordergrund, sondern die Frage, ob eine Läsion später ein invasives Wachstum gezeigt hätte. Diese Definition verwendet also eher einen histologisch-pathologischen Ansatz. Allerdings muss man auch davon ausgehen, dass eine invasiv wachsende Läsion in der Studienpopulation (Cervix-Karzinom-Screening bei Frauen im Alter von 32 bis 38 Jahren) mit hoher Wahrscheinlichkeit symptomatisch geworden wäre.

Unter den hier untersuchten Definitionen taucht nur in der Definition von Essermann et al. (2014) auch die Therapie auf. Dort heißt es: „On March 8–9, 2012, the National Cancer Institute convened a meeting to assess the problem of cancer overdiagnosis, which occurs when tumours that would otherwise not become symptomatic are identified and treated. When this overdiagnosis is not recognised, it can lead to overtreatment.“ Unklar bleibt, welche Stellung hier die Behandlung einnimmt. Im ersten Satz scheint sie noch ein Teil der Definition und eine Notwendigkeit zur Erfüllung ebendieser zu sein, während im zweiten Satz zwischen Überdiagnostizierung und Überbehandlung unterschieden wird.

Ezioni et al. (2013) erwähnen in ihrer Definition auch Gründe für Überdiagnostizierung, nämlich eine fehlende Progression des Tumors und den Tod durch eine andere Erkrankung.

4. Ergebnisse Überdiagnostizierung beim Diabetes-Typ-2-Screening

Mit der Suchstrategie (siehe Anhang 4: Suchstrategie zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien zum Diabetes-Screening) wurden potenziell relevante Arbeiten durch Sichtung der Titel und ggf. der Abstracts identifiziert: je 49 aus der Cochrane Central Register of Controlled Trials-Datenbank (CENTRAL) und der Embase-Datenbank sowie 54 aus der Medline-Datenbank. Nach der Entfernung von Mehrfachnennungen gingen 89 Treffer in die genauere Analyse ein (siehe auch Abbildung 15). Diese Arbeiten und eventuelle Ausschlussgründe sind im Anhang 5: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening aufgeführt.

Nach der Durchsicht aller Arbeiten fanden sich keine relevanten Arbeiten bezüglich der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

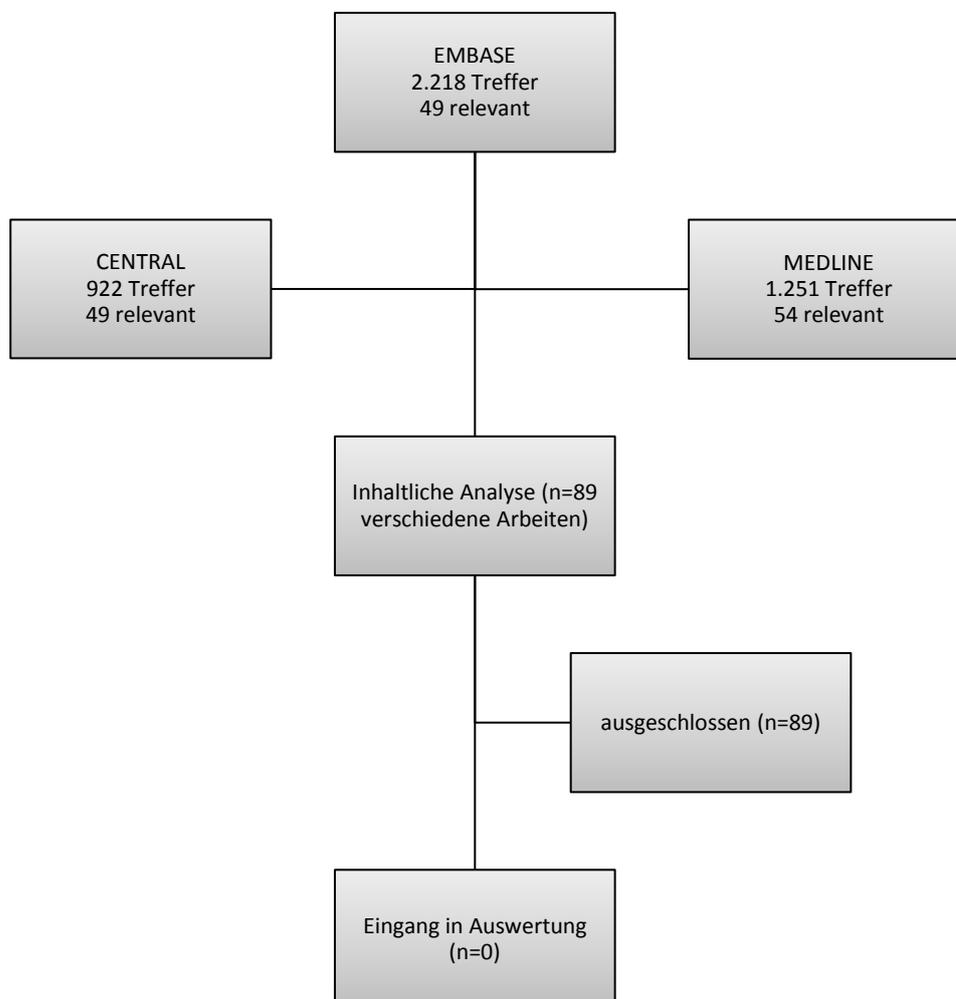


Abbildung 15: Artikel zum Diabetes-Screening

5. Diskussion

Im vorigen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass der Begriff „Überdiagnostizierung“ häufig, aber nicht ausschließlich im Zusammenhang mit Krebserkrankungen und Screening-Maßnahmen verwendet wird.

Etwa die Hälfte der Autoren verzichtet auf die Angabe einer Definition, während die anderen Autoren eine Definition als notwendig erachten.

Die meisten der hier untersuchten Definitionen sind auf Krebserkrankungen und Screening-Untersuchungen beschränkt (32 bzw. 25 von 40 untersuchten Definitionen). In nahezu allen untersuchten Definitionen wurde der Patient betrachtet, wobei vielfach eine symptomatische oder klinisch apparente Erkrankung ausgeschlossen wurde. Die Abgrenzung von einer sinnvollen Diagnosestellung erfolgt über die Forderung, dass dieses subklinische Stadium beibehalten wird; nur ein geringer Teil der Definitionen (14 von 40) schließt explizit eine Lebenszeitverkürzung durch den Befund aus. Zusätzliche Aspekte zu den hier angesprochenen Punkten werden in der Regel nicht genannt.

5.1. Übersetzung des Begriffes „overdiagnosis“

Eine treffende Übersetzung in das Deutsche für einen englischsprachigen Begriff zu finden, der mehr oder weniger unterschiedlich von verschiedenen Autoren definiert und gebraucht wird, ist keine einfache Herausforderung.

Im Rahmen einer Abwägung fiel in dieser Arbeit die Entscheidung, den Begriff „overdiagnosis“ mit Überdiagnostizierung zu übersetzen. Mit der Wahl dieser Übersetzung soll betont werden, dass es sich bei dem Problem der Überdiagnostizierung zu einem großen Teil um eine bewusste Entscheidung für das Stellen einer Diagnose handelt (auch wenn es sich beispielsweise um die Umsetzung von Leitlinien handelt, diese sind gewollt so beschlossen worden und werden anschließend genauso bewusst umgesetzt), wodurch aus einem Befund eine Diagnose wird.

In den oben zitierten Definitionen wird fast ausschließlich der Singular des Begriffes verwendet (oder der Wortstamm wird als Basis für ein Adjektiv genutzt), obwohl mehrere Fälle gemeint sind; als Alternative wäre also nur eine Übersetzung mit Überdiagnosen infrage gekommen. Bei dieser Übersetzung geht der handelnde, den (asymptomatischen) Befund bewertende Aspekt des Problems verloren, sodass die Entscheidung für den Begriff „Überdiagnostizierung“ fiel.

5.2. Diskussion der Methodik

Eine mögliche Einschränkung dieser Arbeit ist die begrenzte Auswahl an Zeitschriften bei der ersten Teilfragestellung nach der Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“ und seiner Definitionen.

So wurde beispielsweise nur eine Definition gefunden, die sich auf einen pathologisch-histologischen Befund stützt. Dies stimmt mit der Aussage von anderen Autoren überein, dass diese Form der Definition seltener verwendet würde (Bach 2008; Etzioni et al. 2013), und stützt somit deren Aussage.

Es mag aber dennoch noch weitere, am ehesten noch seltener verwendete Definitionen geben, die von dieser Arbeit nicht abgedeckt werden und deren Relevanz und Bedeutung man im Einzelnen diskutieren müsste. Insgesamt ist wohl von einer ausreichenden Abdeckung der Breite der Definitionen auszugehen, insbesondere eine gute Darstellung

der am häufigsten zitierten Varianten durch die Auswahl nach dem Impact Factor. Die Beschränkung auf die letzten zehn Jahre bei der Suche nach Definitionen mag ebenfalls einige Definitionen ausgeschlossen haben. Allerdings wären dies Ideen und Ansätze, die danach in den häufig zitierten Arbeiten nicht mehr genutzt wurden und sich somit nicht durchgesetzt hätten. Für die Untersuchung eines vorherrschenden Konzeptes scheinen sie daher verzichtbar zu sein.

Im Vergleich zu der Arbeit von de Gelder et al. (2011) werden von der verwendeten Suchkette noch mehr potenzielle Synonyme erfasst. De Gelder et al. beschränkten sich auf overdiagnosis und overdetektion (jeweils mit und ohne Bindestrich). In dieser Arbeit wurde das Wortende durch Platzhalter ersetzt, um zusätzlich den Wortstamm des Begriffes als Adjektiv bzw. Verb zu finden. Zudem wurden pseudodisease (mit und ohne Bindestrich) sowie excess cancer aufgenommen, um möglichst alle relevanten Ergebnisse aufzufinden.

Ein grundsätzlich anderer Ansatz zur Frage der Definition von Überdiagnostizierung wurde von Carter und Kollegen verwendet: Sie suchten nicht nach (aktuell) verwendeten Definitionen, sondern befassten sich mit der Frage, wie der Begriff – auch unter ethischen Gesichtspunkten – definiert sein sollte (Carter et al. 2016). Das Ergebnis wird weiter unten im Anschluss an die hier gefundenen Definitionen diskutiert.

Die verwendete Suchstrategie zum Auffinden randomisierter kontrollierter Studien eines Diabetes-Screenings lieferte einen recht hohen Anteil nicht relevanter Arbeiten. Bei der hier verwendeten Suchstrategie des BMJ (BMJ 2012) reicht allein das Vorhandensein des Wortes „random“ im Abstract aus, um eine Arbeit als potenziell relevant einzustufen. In vielen Arbeiten zum Thema Diabetes kommt aber der Begriff „random plasma glucose“ vor, sodass hierdurch eine Vielzahl an Treffern generiert wird.

Bei der Vielzahl der Suchtreffer kann eine Fehleinschätzung einzelner relevanter Arbeiten als nicht relevant nicht ausgeschlossen werden, zumal die Beurteilung nur von einer einzelnen Person erfolgte. Durch die Beschränkung auf Englisch und Deutsch als Sprachen der Arbeiten ist prinzipiell ein Ausschluss relevanter Arbeiten möglich. Jedoch wurden die von anderen Autoren (Selph et al. 2015; Waugh et al. 2013) als bedeutend angesehenen Studien zum Thema Diabetes-Screening (Ely-Kohorte, Addition-Studie) mit der hier verwendeten Suchstrategie ebenfalls gefunden, was in Verbindung mit einer etablierten Basis der Suchstrategie auf den Grundlagen der Erfahrungen des BMJ für eine weitgehend vollständige Erfassung der relevanten Arbeiten spricht.

5.3. Diskussion der Verwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“

Das Thema Überdiagnostizierung wird zwar vor allem in Zeitschriften der Kategorie Medizin allgemein diskutiert (60 von 82 Treffern, siehe Abbildung 4), thematisch zeigt sich hierbei allerdings eine deutlich abweichende Verteilung: 62 der gefundenen 82 Arbeiten beschäftigen sich mit Krebserkrankungen beziehungsweise Neoplasien (siehe Abbildung 5). Das vorherrschende Gebiet, in dem eine Diskussion über Überdiagnostizierung existiert, sind demnach die neoplastischen Erkrankungen, auch wenn sich 13 Arbeiten zu anderen Themen wie beispielsweise Demenz, Bluthochdruck oder Depression sowie sieben themenübergreifende Arbeiten fanden. Eine Verwendung des Begriffes in medizinischen Gebieten, die auch häufige Krankheitsbilder in der Allgemeinmedizin

darstellen, ist somit nachweisbar, auch wenn das vorherrschende Thema in dem Untersuchungszeitraum eindeutig die onkologischen Fragestellungen waren.

Interessanterweise wurde bei etwas über der Hälfte der Arbeiten (42 von 82, siehe Abbildung 7) auf eine Definition verzichtet, während 40 Autoren nicht darauf verzichteten. Unklar bleibt, warum andere Autoren gegebenenfalls auf eine Zitierung verzichtet haben. Denkbar ist zum einen die bewusste Entscheidung für eine eigene Definition, zum anderen die Meinung, das Konzept der Überdiagnostizierung sei bereits so feststehend, dass zumindest auf eine Zitierung verzichtet werden könne. Diese Meinung wäre auch eine Erklärung für die Vielzahl an Arbeiten, die auf eine Definition vollständig verzichteten. Wie in der Einleitung erläutert, wird von einigen Autoren aber auch darauf hingewiesen, dass es eben keine exakt feststehende Definition gibt, sondern der Begriff derzeit unterschiedlich verwendet wird (Carter et al. 2015b).

5.4. Diskussion der Definitionen

Beschreibung der Ausgangssituation

Die meisten der erfassten Definitionen (siehe Abbildung 8) beschränken sich auf Krebserkrankungen (32 von 40 Definitionen). Es bleibt unklar, ob dies eine absichtliche Einschränkung sein soll oder hier ein allgemeines Prinzip für den speziellen Anwendungsfall formuliert wurde. Keine einzige Definition war allein für Nicht-Krebserkrankungen gültig.

Etwas über die Hälfte der Definitionen (25 von 40, siehe Abbildung 9) verlangt eine Diagnosestellung durch Screening-Maßnahmen. Ein geringerer Teil (zwölf von 40) beschränkt sich nicht darauf, sondern lässt den Weg zur Diagnosestellung offen und ermöglicht so beispielsweise den Einschluss zufälliger Befunde bei einer Untersuchung, die aus einem anderen Grund indiziert war. Auch hier stellt sich, wie bei dem zuvor diskutierten Aspekt der von der Definition erfassten Erkrankungen, die Frage nach einer absichtlichen Einschränkung oder einer speziellen Formulierung für die konkrete Fragestellung der entsprechenden Arbeit. Die Beschränkung allein auf Screening-Maßnahmen grenzt den Anwendungsbereich deutlich ein, ohne dass dies inhaltlich zwingend notwendig erscheint. So kann es gerade bei bildgebenden Verfahren leicht passieren, dass Zufallsbefunde gefunden werden, ohne dass nach ihnen gesucht wurde (Hall et al. 2009; Lumbreras et al. 2010; Moynihan et al. 2012). Viele der Autoren beziehen sich bei ihren zitierten Definitionen direkt oder indirekt auf die Arbeiten von Welch, in denen sich eine solche Einschränkung auf das Screening (oder auch Krebserkrankungen) nicht findet (Welch et al. 2011; Welch 2009), was die These einer speziellen Formulierung der Definition für den konkreten Anwendungskontext der betreffenden Arbeit stützt.

Als ein wichtiger Aspekt der üblichen Definition von Überdiagnostizierung konnte das Fehlen einer klinischen Nachweisbarkeit bzw. das Fehlen von Symptomen bei Diagnosestellung gezeigt werden (vgl. Abbildung 10). Zwölf Arbeiten forderten explizit eine Symptomfreiheit bei Diagnosestellung, weitere 21 verwendeten indirekte Formulierungen mit einer ähnlichen Intention. Dies wird unter anderem daran deutlich, dass von diesen 21 Arbeiten bzw. ihren Definitionen 16 Definitionen auf Screening-Maßnahmen beschränkt sind (die nur bei asymptomatischen Patienten stattfinden). Nur bei sieben Arbeiten fand sich keine Forderung nach der Freiheit von Symptomen.

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich bei dem in der jeweiligen Definition geforderten zukünftigen Verlauf der Erkrankung als ein Abgrenzungskriterium zwischen einer sinnvollen und einer nicht sinnvollen Diagnosestellung (Abbildung 12). Dieser Aspekt ist somit ebenfalls als ein entscheidender Bestandteil einer allgemein üblichen Definition von Überdiagnostizierung anzusehen. Die Verwendung indirekter Formulierungen wie „would not become clinically apparent“ (Esserman et al. 2013) weist allerdings eine gewisse Unschärfe auf, was beispielsweise als klinisch sichtbar gilt, insbesondere welcher diagnostische Aufwand dafür betrieben werden darf (zum Beispiel nur offensichtliche Befunde oder auch Befunde, die bei einer gezielten Untersuchung auffallen). Die Alternative, nämlich das Befragen von Patienten nach ihren Symptomen, lässt sich hier eindeutiger zuordnen (Patient gibt sie an oder nicht).

Unabhängig von der Frage der Formulierung scheint das Konzept bei einem Patienten mit Symptomen nicht sinnvoll anwendbar: Beim Vorliegen von Symptomen ist eine Diagnose in der Regel zu stellen. Eine Anwendung des Begriffes „Überdiagnostizierung“ ist dann nur sinnvoll möglich, wenn man diesen Begriff eher im Sinne einer Fehldiagnostizierung versteht.

Beobachtungsgegenstand

35 der 40 gefundenen Definitionen (siehe auch Abbildung 11) betrachten den Patienten/die Patientin, nur eine Definition bezieht sich auf den histologisch-pathologischen Befund, keine auf das Ergebnis eines bildgebenden Verfahrens. Daran wird deutlich, welche Bedeutung dem Patienten und seinen Symptomen beziehungsweise seiner Wahrnehmung dieser zugesprochen wird.

Abgrenzung von der sinnvollen Diagnosestellung

Der Bedeutung der verbleibenden Lebenszeit wird in den Definitionen unterschiedliche Relevanz beigemessen: Der überwiegende Teil trifft hierzu keine Aussage (24 von 40; siehe Abbildung 13), während 14 Arbeiten eindeutig fordern, dass die diagnostizierte Erkrankung nicht zu einer Verkürzung der restlichen Lebenszeit führen darf. Für die meisten Autoren scheint der Aspekt also weniger bedeutend zu sein, allerdings dürfte nur ein sehr kleiner Teil an Erkrankungen die Lebenszeit verkürzen und bis zum Tod asymptomatisch sein, sodass die Forderung nach einer fehlenden Verkürzung der Lebenszeit in einer Definition nur wenig mehr Patienten erfassen dürfte.

Die Bedeutung der bleibenden Symptommfreiheit ist oben bereits im Zusammenhang mit der Symptommfreiheit bei Diagnosestellung diskutiert worden.

Aspekte in einzelnen Definitionen

Der überwiegende Teil der Definitionen nennt außer den bisher diskutierten Faktoren keine weiteren Aspekte, bei neun Arbeiten finden sich jedoch weitere relevante Punkte (siehe auch Abbildung 14):

Benson und Wishart (2013) schreiben: „A proportion of cases detected with routine screening would not have progressed to a life-threatening form of breast cancer during the patient’s lifetime, and overdiagnosis of breast cancer is a cause for concern.“ Nach dieser Definition sei eine Diagnosestellung erst dann keine Überdiagnostizierung mehr, wenn der Brustkrebs lebensbedrohlich sei. Dieser Zustand müsste genauer definiert werden, so könnte eine eher abstrakte Lebensbedrohung (welche wohl bei den meisten invasiv-wachsenden Karzinomen vorliegen dürfte) oder auch eine konkrete Lebensbedrohung

gemeint sein. Entsprechendes würde auch für andere, nicht-onkologische Erkrankungen gelten.

Ein etwas anderer Ansatz wird von Cooperberg et al. (2005; 2011) verwendet, indem nicht die Symptome, sondern die Lebensqualität und -dauer, auch im weiteren Verlauf, in den Vordergrund gestellt werden. In dieser Definition geht es nicht nur um das Vorliegen von Symptomen, sondern auch um die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch diese. Eine Überdiagnostizierung sei nur dann nicht gegeben, wenn die Lebensqualität (zum Beispiel durch Symptome) oder die Lebensdauer beeinträchtigt werde. Ein solcher Ansatz stellt den Patienten noch mehr in den Mittelpunkt und scheint ein durchaus praktikables Modell zu sein. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität dürfte auch eher den Punkt widerspiegeln, ab dem Patienten einen Arzt aufsuchen (was nicht immer sofort beim Auftreten von Symptomen der Fall ist). Für die Zwecke einer wissenschaftlichen Untersuchung enthält diese Definition mit der Messung und Bestimmung von Lebensqualität allerdings eine weitere Herausforderung verglichen mit der Frage nach dem Vorliegen oder Fehlen von Symptomen.

Bei Elfstrom et al. (2014) steht statt dem Auftreten von Symptomen die Frage, ob eine Läsion später ein invasives Wachstum gezeigt hätte, im Vordergrund. Diese Definition verwendet also eher einen histologisch-pathologischen Ansatz, allerdings muss man auch davon ausgehen, dass eine invasive Läsion in der Studienpopulation (Cervix-Karzinom-Screening bei Frauen im Alter von 32 bis 38 Jahren) mit hoher Wahrscheinlichkeit symptomatisch geworden wäre. Eine Verallgemeinerung auf alle anderen Krebserkrankungen scheint sehr fraglich, muss doch ein invasives Wachstum allein nicht zu Symptomen oder einer Verkürzung der Lebenszeit führen.

Die Definition von Seigneurin et al. (2011) enthält die explizite Forderung nach einer histologischen Sicherung. Dieser Aspekt dürfte zumindest bei Krebserkrankungen immer notwendig sein, um überhaupt die Diagnose einer Krebserkrankung stellen zu dürfen, und scheint daher eher verzichtbar. Zugleich schließt eine solche Definition jede Anwendung bei Krankheiten ohne Möglichkeit der histologischen Sicherung aus.

Die Definition von Nelson et al. (2009) „‘Overdiagnosis’ refers to women receiving a diagnosis of invasive or noninvasive breast cancer who had abnormal lesions that were unlikely to become clinically evident during their lifetimes in the absence of screening“ enthält das Wort unlikely (unwahrscheinlich). Während in den meisten übrigen Definitionen eine absolute Sicherheit gefordert wird, geht es in dieser Definition um eine Wahrscheinlichkeit. Da im klinischen Alltag der Verlauf einer Erkrankung nicht mit absoluter Sicherheit vorhergesehen werden kann, würde eine solche Definition die Anwendung im Klinikalltag eher ermöglichen. Unklar bleibt allerdings, wie unwahrscheinlich das Auftreten der Symptome sein soll, ein Punkt, an dem vermutlich die Anwendung in der klinischen Praxis scheitern würde, immerhin müsste man sich dann konkret auf eine Wahrscheinlichkeit für oder gegen das Auftreten von Symptomen im weiteren Verlauf festlegen. Anzumerken ist auch, dass die (als indirektes Zitat) gekennzeichnete Definition so nicht im Ursprungstext zu finden ist. Es ist nicht zu bestimmen, ob hier eine schlecht durchgeführte Zitierung vorliegt oder eine eigene Definition beabsichtigt war.

Die Arbeit von Njor et al. (2013) enthält nach der Definition eine beachtenswerte Bemerkung: „Overdiagnosis cannot be identified biologically, as distinguishing between

progressive and non-progressive or slowly progressive cancers is not possible with current diagnostic tools. Overdiagnosis can therefore be investigated only epidemiologically.“ Der Text betont, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mit Sicherheit bestimmt werden könne, wie sich ein bestimmter Tumor bei einem Individuum entwickeln werde. Überdiagnostizierung sei daher nur mit epidemiologischen Methoden zu messen. Ähnliche Gedankengänge finden sich auch bei Miller et al. (2014) oder bei Jørgensen und Gøtzsche (2009), wenn dort die Möglichkeit der Messung diskutiert wird (eine randomisierte Screening-Studie mit einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit beziehungsweise lebenslangen Nachbeobachtung sei nötig). Bei den meisten Screening-Tests fehlen allerdings Daten zum Thema Überdiagnostizierung aus randomisierten kontrollierten Studien (Welch et al. 2011).

Einen weiteren Punkt beleuchten Kaplan und Malmgren (2013) nach ihrer Definition. Sie sehen die Gefahr, dass der Begriff Überdiagnostizierung mit einer fälschlich gestellten Diagnose verwechselt werden könne. Für sie stellt sich vor allem die Frage, wie ein früh entdeckter Tumor am besten zu therapieren sei. Der erste Aspekt ist nicht von der Hand zu weisen, wird der Begriff „Überdiagnostizierung“ doch auch immer wieder im Sinne einer Fehldiagnostizierung gebraucht, so zum Beispiel in der Arbeit von Duke et al. (2006), ebenso bei weiteren Arbeiten (Leslie et al. 2012; Liebeschuetz et al. 2004; Reyburn et al. 2007; Reyburn et al. 2004; Vohra 2014; Whiting et al. 2006). Auch der zweite Aspekt ist nicht von der Hand zu weisen, Patientin oder Patient und Behandler werden sich wohl im Zweifel eher für eine Therapie entscheiden (Welch und Black 2010).

Die Therapie spielt bei Essermann et al. (2014) ebenfalls eine Rolle. Dort heißt es: „On March 8–9, 2012, the National Cancer Institute convened a meeting to assess the problem of cancer overdiagnosis, which occurs when tumours that would otherwise not become symptomatic are identified and treated. When this overdiagnosis is not recognised, it can lead to overtreatment.“ Unklar bleibt, welche Stellung hier die Behandlung einnimmt. Im ersten Satz scheint sie noch ein Teil der Definition und eine Notwendigkeit zur Erfüllung ebendieser zu sein, während im zweiten Satz zwischen Überdiagnostizierung und Überbehandlung unterschieden wird. Das Fordern einer Behandlung findet sich so sonst in keiner der Definitionen und entspricht auch nicht der ein Jahr vorher gewählten Definition (Esserman et al. 2013), sodass hier wohl am ehesten von einer ungünstigen Formulierung auszugehen ist.

Moynihan et al. (2012) (siehe Tabelle 3) unterscheiden zwischen einer eng gefassten Definition und einer weit gefassten, wobei letztere auch auf damit verbundene Aspekte wie Medikation, Überbehandlung und die Veränderung von Grenzwerten des Normalen verweist. Eine solch umfassende Definition zeigt die Breite des Themas und die weiteren Probleme, dürfte aber die schon jetzt schwierige Anwendung im klinischen Alltag (siehe unten) eher weiter verkomplizieren sowie durch die Vielzahl an Themengebieten wie Behandlung und Therapie neben der Diagnosestellung noch mehr Fragen und Diskussionen aufwerfen.

Ebenfalls interessant ist die Definition von Burke et al. (2011) in ihrer Arbeit zum Thema Gen-Screening: Als Überdiagnostizierung gilt hier, wenn keine Symptome auftreten (ein häufiger Bestandteil der Definition, siehe auch oben) oder der Verlauf durch das Screening des Genoms nicht verändert werden kann. Der zweite Teil versteht Überdiagnostizierung nicht als Stellen einer eigentlich richtigen Diagnose (die nur nie

symptomatisch geworden wäre), sondern eher als überflüssigen diagnostischen Test ohne therapeutische Konsequenz.

Diese beiden Punkte unterscheiden sich deutlich. Der erste entspricht dem üblichen Konzept und Verständnis von Überdiagnostizierung, während der zweite sich eher mit unnötigen diagnostischen Maßnahmen ohne klinische Konsequenz beschäftigt. Eine Trennung dieser beiden Aspekte wäre durch eine Unterscheidung zwischen Überdiagnostizierung, wie sie im Allgemeinen verstanden wird (und bei der durch die Diagnosestellung im Verlauf eine Übertherapie droht), und überflüssigen diagnostischen Maßnahmen, bei denen sich – unabhängig vom Ergebnis – nichts an der Therapie ändert, möglich. Dies dann allerdings begrifflich mit prägnanten, handhabbaren Begriffen zu trennen, ist herausfordernd; Überdiagnostizierung und Überdiagnostik beispielsweise dürften aufgrund ihrer Ähnlichkeit ungeeignet sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die hier untersuchten Definitionen starke Gemeinsamkeiten aufweisen: Der Patient mit seinen Beschwerden steht im Vordergrund. In der Regel wird gefordert, dass keine Symptome vorliegen und dies auch im zukünftigen Verlauf so bleibt. Vielfach findet sich eine Einschränkung auf Diagnosen, die im Rahmen von Screening-Untersuchungen gestellt wurden; eine inhaltliche Begründung hierfür ließ sich allerdings nicht herausarbeiten, es ist wohl von einer Anpassung der Definition an das Thema der Arbeit auszugehen.

Die Arbeit von Carter et al. (2016) war nicht Gegenstand der Definitionensuche, jedoch sind die Ergebnisse der Autoren zu der Frage, wie Überdiagnostizierung definiert sein sollte, erwähnenswert. Sie schreiben bzw. definieren:

„Consider a condition prevalent in a population, customarily labelled with diagnosis A. We propose that overdiagnosis is occurring in respect of that condition in that population when

1. the condition is being identified and labelled with diagnosis A in that population (consequent interventions may also be offered);
2. this identification and labelling would be accepted as correct in a relevant professional community;
3. the resulting label and/or intervention carries an unfavourable balance between benefits and harms.

As we have shown, benefits and harms occur at the level of individuals and populations; citizens, patients and experts have a role in identifying and weighting relevant benefits and harms.“

Der erste Punkt umfasst zwei Teilaspekte, zum einen das Erkennen einer Veränderung und die daraus resultierende Diagnosestellung. Im Gegensatz zu einer Vielzahl der in dieser Arbeit gefundenen Definitionen wird die Ausgangssituation nicht auf ein Screening-Programm begrenzt, ebenso findet sich keine Einschränkung im Sinne einer Symptombefreiheit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Auch der explizite Bezug auf einen einzelnen Patienten als häufiger Bestandteil anderer Definitionen fehlt hier. Dies wird im Text unter anderem damit begründet, dass eine Beobachtung beim Individuum kaum möglich ist (ein Aspekt, der sich auch bei Njor et al. (2013) findet) und daher eine nützliche Definition die Bevölkerungsebene erfassen muss.

Im zweiten Punkt wird gefordert, dass die Diagnosestellung von einem relevanten Teil der Fachkreise als korrekt akzeptiert wird und es sich somit nicht um eine falsche bzw.

Fehldiagnose handelt. Dieser Aspekt ist derart explizit in keiner der hier gefundenen Definitionen enthalten, wird wohl aber von den meisten Autoren impliziert.

Der dritte Punkt fordert ein Missverhältnis von Nutzen und Schaden, der durch die Diagnosestellung bzw. nachfolgende therapeutische Maßnahmen entsteht. Bei den meisten zuvor in dieser Arbeit analysierten Definitionen ist eine solche Abwägung nicht notwendig, da sie einen symptomfreien (und symptomfrei bleibenden) Patienten fordern, bei dem durch Überdiagnostizierung nur ein Schaden möglich ist; explizit wird dies auch in den Definitionen von Jørgensen und Gøtzsche (2009) erwähnt.

Der Nachsatz betont, dass es sich bei Überdiagnostizierung um ein Problem handelt, von dem sowohl Individuen als auch die Gesellschaft betroffen sind. Zu der Schaden-Nutzen-Abwägung gehört für die Autoren neben der individuellen Ebene (Nebenwirkungen einer Therapie, verlängertes Überleben) auch eine gesamtgesellschaftliche (weniger effizienter Ressourceneinsatz durch Überdiagnostizierung).

Insgesamt verdeutlicht diese Definition die Komplexität des Themas wie keine der hier gefundenen Definitionen, von denen nur die wenigsten zusätzliche Aspekte und Problemfelder einbeziehen. Ob sich diese umfangreiche und erst kürzlich veröffentlichte Definition durchsetzen wird, bleibt abzuwarten. In der praktischen Anwendung könnte sich die Komplexität, unter anderem mit der Bemessung eines Kosten-Nutzen-Verhältnisses auf individueller und gesellschaftlicher Ebene, als schwierig erweisen.

5.5. Diskussion weiterer Anwendungsgebiete

Auch wenn sich, wie hier gezeigt, der überwiegende Teil der Arbeiten mit Krebserkrankungen beschäftigt, so ist das Konzept der Überdiagnostizierung nicht auf diese spezielle Erkrankungsgruppe beschränkt. Beispiele für andere Themen wie Demenz (Brunet 2014), Depression (Hickie 2007; Parker 2007) oder Bluthochdruck (Hodgkinson et al. 2011) finden sich auch in den hier untersuchten Arbeiten.

Eine ähnliche Anmerkung gilt für den Anwendungskontext. Auch wenn der Begriff überwiegend im Zusammenhang mit Screening-Maßnahmen auftaucht und 25 von 40 näher untersuchten Definitionen diesen Anwendungskontext ebenfalls als Teil der Definition nennen, ist eine Beschränkung auf diese Situation fraglich. Welch (2009), der von vielen anderen Autoren bei ihren jeweiligen Definitionen zitiert wurde und somit wohl als einer der Vordenker des Konzeptes der Überdiagnostizierung gelten darf, verzichtete beispielsweise auf eine solche Einschränkung. In den oben genannten Überlegungen von Carter findet sich auch keine derartige Einschränkung.

Die prinzipielle Anwendbarkeit im Rahmen der Allgemeinmedizin beziehungsweise bei allen anderen nicht-onkologischen Fragestellungen ist damit gegeben.

Im Bereich der Allgemeinmedizin stellt sich damit die Frage, bei welchen diagnostischen Maßnahmen eine Diskussion über Überdiagnostizierung besonders notwendig erscheint. Zum einen sind hierbei Screening-Untersuchungen zu nennen: Zu den Leistungen für Erwachsene mit Durchführung in einer hausärztlichen Praxis gehören dazu die Gesundheits-Vorsorgeuntersuchung ab 35 Jahren, das Screening zur Früherkennung von Hautkrebs, der Test auf verborgenes Blut im Stuhl zur Früherkennung von Darmkrebs sowie Maßnahmen zur Früherkennung von Prostatakrebs (Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014).

Beim Thema Prostatakrebsfrüherkennung gibt es bereits eine umfassende Diskussion: Dazu gehört unter anderem eine Diskussion über das Ausmaß der Überdiagnostizierung (mit angegebenen Werten zwischen 3 % und über 80 %) sowie die Dauer der Lead Time (Draisma et al. 2009; Etzioni et al. 2013) ebenso wie die nach dem Stellenwert einer aktiven Überwachung zur Verminderung von Überdiagnostizierung.

Bei der Suche nach verstecktem Blut im Stuhl scheint das Konzept nicht unbedingt passend, erfolgt die endgültige Diagnosestellung doch erst durch die Darmspiegelung mit Gewinnung einer Histologie, zumeist im Rahmen einer Koloskopie. Daten basierend auf einer Modellrechnung geben für Deutschland einen Anteil von 4 bis 11 % (je nach Alter und Geschlecht) überdiagnostizierter Fälle bezogen auf durch das Screening entdeckte kolorektale Karzinome bzw. von 0,1 bis unter 1 % bezogen auf alle Vorsorge-Koloskopien an (Brenner et al. 2015).

Eine Diskussion zum Thema Hautkrebs existiert ebenfalls (Aitken et al. 2010; Linos et al. 2014; Nørgaard et al. 2011; Welch und Black 2010). Nørgaard und Kollegen zeigen in ihrem Review, dass die Inzidenz maligner Melanome der Haut (vor allem in niedrigen Stadien) in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat (bei nur einer geringen Veränderung der erkrankungsspezifischen Mortalität). Sie schlagen vor, dass sich das Screening vor allem auf ältere Leute konzentrieren sollte, bei denen die schwerer zu diagnostizierenden, aber schnell wachsenden Subtypen häufiger sind (Nørgaard et al. 2011).

Zu der Zahl der mehr gestellten Diagnosen durch die Teilnahme an einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung (und damit einer potenziellen Überdiagnostizierung) lagen bisher wenig hochwertige Daten vor (Krogsbøll et al. 2012). Solche Gesundheitsuntersuchungen stehen allerdings wegen eines fehlenden Nutzens zurzeit in der Kritik (Gøtzsche et al. 2014; Krogsbøll et al. 2012). Sollte sich diese Ansicht durchsetzen, würde sich eine Diskussion über Überdiagnostizierung erübrigen, da dann auf das Anbieten einer solchen Gesundheitsuntersuchung verzichtet werden müsste.

Eine weitere Ursache von Überdiagnostizierung ist, wie in der Einleitung besprochen, die Verbesserung von bildgebenden Verfahren, wobei es sich hierbei in einer hausärztlichen Praxis am ehesten um Ultraschalluntersuchungen handeln dürfte. Sich diesem Thema zu nähern ist schwierig, da keine Artikel bekannt sind, die Überdiagnostizierung durch ein bestimmtes diagnostisches Verfahren untersuchen (meist wird die Frage nach Überdiagnostizierung bei einer bestimmten Krankheit untersucht). Dabei spielen Ultraschalluntersuchungen unter anderem in der Diskussion um Überdiagnostizierung bei Schilddrüsenkarzinomen eine Rolle (Vaccarella et al. 2016).

Aber auch außerhalb von Screening-Maßnahmen und der Nutzung bildgebender Verfahren gibt es eine Reihe von Themen, bei denen Hausärzte wichtige Ansprechpartner sind. Material gibt es beispielsweise, wie in den Ergebnissen diskutiert, schon zu Demenz (Brunet 2014) und Depression (Hickie 2007; Parker 2007), auch wenn in den genannten Arbeiten kein epidemiologischer Nachweis für Überdiagnostizierung erfolgt. In ihrem systematischen Review mit einem Vergleich der Wertigkeit einer Blutdruckmessung in der Klinik, in der Praxis oder zu Hause zur Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie nutzen Hodgkinson et al. (2011) den Begriff „overdiagnosis“ eher im Sinne einer falschen Diagnosestellung.

5.6. Diskussion des Konzeptes an sich

Kritik an dem gesamten Konzept der Überdiagnostizierung wurde beispielsweise von Hofmann (2014) geäußert. Er nennt mehrere Kritikpunkte: Zum einen sei eine gestellte Diagnose nach einem positiven Test eine korrekte Diagnose. Zudem bemängelt er, dass das Konzept der Überdiagnostizierung einen Blick in die Zukunft erfordere (um bei einem Individuum eine Überdiagnostik zu erkennen) und ein fixes Verständnis von Krankheit und Kausalität notwendig sei, um zu sagen, diese bestimmte Erkrankung oder Veränderung hätte im weiteren Verlauf genau dieses Symptom verursacht oder nicht. Er stellt zudem fest, dass die Definition einer Erkrankung nicht naturgegeben sei. Damit widerspricht er meiner Meinung nach seiner vorher getätigten Aussage, ein positiver Test führe zu einer (angemessenen) Diagnose. Das Problem, dass für eine konkrete Person keine Aussage über den zukünftigen Verlauf einer Erkrankung und die Frage, ob sie jemals symptomatisch würde, getroffen werden kann, wird ebenfalls von anderen gesehen (Black 2006; Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012; Welch et al. 2011) und ist sicher berechtigt. Die Frage ist allerdings, ob eine solche Einschränkung das Gesamtkonzept infrage stellt: Vor einer medizinischen Maßnahme steht im Allgemeinen die Aufklärung über Nutzen und Risiken. Dazu gehört beispielsweise auch beim Screening, dass das Individuum eventuell keinen Nutzen von der Untersuchung und gegebenenfalls anschließenden Eingriffen/Therapien haben wird (Welch und Black 2010). Hier setzt das Konzept der Überdiagnostizierung an und versucht, das Problem zu formulieren und sein Ausmaß zu erfassen, auch wenn eine individuelle Prognose nicht möglich ist.

Mögliche Ansätze, mit dem Problem umzugehen, werden von Essermann et al. (2013) genannt. Sie schlagen unter anderem vor, sich bewusst zu machen, dass Überdiagnostizierung häufig ist, sowie die Terminologie von Neoplasien zu verändern und nicht jede Veränderung gleich als Krebs zu bezeichnen. Sie fordern die Einführung von Registern, um bessere Daten zu erhalten, insbesondere über den Verlauf bei präkanzerösen Läsionen.

Hofmann (2014) schlägt in seiner Arbeit verschiedene andere Begriffe vor, um das Problem besser zu messen und präziser zu beschreiben. Dieser Aspekt erfordert sicherlich eine weitere Diskussion, existieren doch viele unterschiedliche Möglichkeiten, das Ausmaß der Überdiagnostizierung anzugeben (de Gelder et al. 2011), während eine korrekte Messung mit einer idealerweise lebenslangen Nachbeobachtung sehr aufwendig ist und vielfach kaum existiert (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012).

Einen anderen Aspekt beleuchten Kaplan und Malmgren. Für sie ist die Hauptfrage nicht, ob man Krebserkrankungen früh erkennen sollte, sondern wie man früh erkannte Formen von Brustkrebs therapieren sollte (Kaplan und Malmgren 2013). Sie stellen allerdings auch fest, dass es im Gegensatz zum Prostatakrebs nur wenig Daten zu einem Watch-and-Wait-Ansatz beim Brustkrebs gäbe. Diese Frage zu beantworten würde eine Studie mit einer ebensolchen Watch-and-Wait-Strategie nach (auffälliger) Screening-Mammografie erfordern, welche aus ethischen und juristischen Gründen schwer als randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen sein dürfte. Alternativ bleibt die retrospektive Betrachtung von Daten aus Registern, die explizit auch vorherige auffällige Mammografien erfassen.

Die Aufklärung von Patienten könnte zu einem wichtigen Bestandteil im Umgang mit Überdiagnostizierung werden. Prinzipiell besteht der Wunsch von Patienten nach einer umfassenden Aufklärung, allerdings ist die Vermittlung des Konzeptes der Überdiagnostizierung und der vorliegenden Zahlen dazu nicht trivial (Waller et al. 2013). Welch et al. (2011) betonen die Wichtigkeit, sich möglichst vollständig zu informieren, wozu für die Autoren auch die Betrachtung der absoluten Zahlen und der potenziellen unerwünschten Folgen einer Screening-Untersuchung wie Überdiagnostizierung, frühere Diagnosestellung ohne Änderung des Outcomes und falsch-positive Testergebnisse gehören. Ein Beispiel für eine solche Aufklärung, die mit absoluten Zahlen arbeitet, wurde von der Barmer GEK (2015) gemeinsam mit der Universität Bielefeld für das Mammografie-Screening entwickelt und kann im Internet genutzt werden.

Überdiagnostizierung lässt sich auch durch den vollständigen Verzicht auf die Teilnahme an Screening-Maßnahmen nicht vollständig verhindern, da zufällige Befunde nicht nur im Rahmen von Screening-Untersuchungen auffallen können, sondern auch bei indizierten Untersuchungen mit anderer Fragestellung. Welch und Kollegen diskutieren hierzu die Frage, ob man jede Auffälligkeit als Abnormalität bezeichnen sollte. Sie weisen jedoch auch darauf hin, dass Ärzte juristisch eher für das Nichtstellen einer Diagnose bestraft werden als für Überdiagnostizierung, was ein Ignorieren solcher zufälligen Befunde aus ärztlicher Sicht erschwert. Als Möglichkeiten, dieses Problem zu umgehen, schlagen die drei Autoren eine möglichst geringe Nutzung von Schnittbildverfahren sowie möglichst räumlich-anatomisch beschränkte Untersuchungen vor (Welch et al. 2011). Dies dürfte der am einfachsten praktisch umsetzbare Ansatz sein, wobei eine bessere Datenlage zu zufälligen Befunden und eine daraus resultierende evidenzbasierte Leitlinienempfehlung sicherlich noch besser wäre.

In Bezug auf die Ängste vor juristischen Konsequenzen bei einem Verzicht auf Diagnostik wird betont, dass es bei fast jeder Erkrankung eine asymptomatische Phase gibt, in der somit praktisch alle Ärzte juristisch angreifbar wären. Es wird vorgeschlagen, Ärzte bei asymptomatischen Patienten nur für eine mangelnde Aufklärung über Screening-Möglichkeiten sowie deren Nutzen und Risiken haftbar zu machen (Welch et al. 2011). Für eine derart fundierte Aufklärung wären wiederum hinreichend gesicherte Daten notwendig, die jedoch häufig nicht existieren, wie hier am Beispiel des Diabetes-Screenings gezeigt werden konnte.

Die von Welch und Kollegen beschriebenen Verstärkungszirkel lassen sich damit allerdings kaum durchbrechen: Zum einen führt mehr Diagnostik bzw. Screening zu einem Anstieg der gefundenen Prävalenz bei einer gleichzeitigen Abnahme der Schwere der Erkrankung mit scheinbar verbessertem Outcome der Patienten, was als Bestätigung des Nutzens interpretiert wird. Zum anderen gibt es einen selbstverstärkenden Effekt bei einzelnen Personen, die zum Screening gehen und dann (am Ende der Abklärung) einen unauffälligen Befund erhalten und somit das positive Gefühl der Beruhigung erfahren oder aber wegen Überdiagnostizierung scheinbar ihr Leben bzw. ihre Gesundheit dem Screening verdanken. Nur einem kleineren Teil wird wirklich geholfen, während bei einem weiteren Teil das Outcome nicht verändert werden kann (Welch et al. 2011).

5.7. Diskussion der Ergebnisse zum Diabetes-Screening

Die verwendete Suchstrategie konnte keine relevante Arbeit identifizieren. Die Schwierigkeiten bei der Konstruktion einer aussagefähigen randomisierten kontrollierten Studie zum Diabetes-Screening wie Nachbeobachtungszeit, Endpunkte oder Kosten wurden schon diskutiert (Echouffo-Tcheugui und Prorok 2014) und dürften für das Fehlen aussagekräftiger Daten mit entscheidend sein.

Die Ely-Kohortenstudie wurde nicht als Studie eines Diabetes-Screenings konzipiert, erhält aber auch einige interessante Daten zu diesem Aspekt: In der Ely-Kohorte wurden alle Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren ohne bisher bekannten Diabetes mellitus (N = 4.936) einer einzelnen Praxis untersucht. Etwa ein Drittel von ihnen (N = 1.705) erhielt im Zeitraum von 1990 bis 1992 eine Einladung zu einem Screening auf Diabetes mellitus (mittels oralem Glukose-Toleranztest) und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren mit einer wiederholten Evaluation in den Jahren 1994 bis 1996 bzw. 2000 bis 2003 (entsprechend einem mehrfachen Screening-Angebot im Abstand von rund fünf Jahren). Die verbleibenden zwei Drittel wurden zu Beginn der Studie nicht gescreent, im Verlauf wurden von den im Zeitraum 2000 bis 2003 noch lebenden Personen dieser Gruppe 1.577 Patienten zu einem einmaligen Screening eingeladen, während die anderen 1.425 Patienten nie im Verlauf gescreent wurden. Von allen Patienten wurden bis in das Jahr 2008 die Todesursachen (basierend auf der Sterbeurkunde und eingeteilt in die Gruppen Tod durch kardiovaskuläre Ursache, Tod durch Krebserkrankung, andere Todesursache) nachverfolgt (Simmons et al. 2011a).

Dabei wurden zwei Vergleiche durchgeführt: Zum einen wurde die Mortalität im Zeitraum 1991 bis 1999 untersucht (zum Screening eingeladene Personen verglichen mit den anderen Patienten), wobei sich eine nicht signifikante Mortalitätsreduktion zeigte. Zum anderen wurde für den Zeitraum 2000 bis 2008 die Mortalität die Gruppe der erst- und einmalig in den Jahren 2000 bis 2003 gescreenten Patienten mit denen verglichen, die nie im Verlaufe der Studie gescreent wurden. Eine Reduktion der Mortalität ließ sich hier nicht nachweisen (Simmons et al. 2011a).

In der Screening-Gruppe mit insgesamt drei Screening-Runden beginnend ab dem Jahr 1990 wurden bis zum Jahr 2002 116 Fälle eines Diabetes mellitus diagnostiziert, davon wurden acht klinisch und 108 durch das Screening entdeckt. In der Gruppe mit einem einmaligen Screening in den Jahren 2000 bis 2002 wurden 83 Fälle diagnostiziert, davon 57 klinisch und 26 durch das Screening (Rahman et al. 2012b). Angaben zur Zahl der tatsächlichen Teilnehmer enthält die Arbeit keine, sodass eine Quantifizierung der Überdiagnostizierung aus diesen Daten nicht möglich ist.

Schwerpunkt dieses Artikels war die Frage nach möglichen Unterschieden im Gesundheitsstatus von Diabetikern der beiden genannten Gruppen (mehrmaliges Screening begonnen ab 1990 bzw. einmaliges Screening ab dem Jahr 2000). Dazu wurde unter anderem eine ausführliche Anamnese erhoben (beispielsweise mit der Erfassung von Glaukomen, Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Medikation), HbA1c, Blutdruck und Body-Mass-Index (BMI) bestimmt und die Teilnehmer auf periphere Neuropathie, Mikroalbuminurie und periphere arterielle Verschlusskrankheit hin untersucht. Bei dem Vergleich der Gruppen wurden kaum signifikante Unterschiede gefunden. Die Autoren schätzen, dass die Lead Time 3,3 Jahre beträgt (Rahman et al. 2012b). Somit konnte im Rahmen der Ely-Kohorte, die einem Screening im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung in einer deutschen Hausarztpraxis nahekommt, kein

bedeutender Unterschied im Gesundheitszustand durch die frühere Diagnosestellung gezeigt werden.

In der Addition-Cambridge-Studie wurden 33 Praxen randomisiert, um verschiedene Ansätze eines Diabetes-Screenings zu untersuchen. Die Patienten von 15 Praxen wurden gescreent und erhielten ggf. eine intensive multifaktorielle Therapie, in 13 Praxen wurde ein Screening mit einer anschließenden, den Leitlinien entsprechenden, Therapie durchgeführt, die verbleibenden fünf Praxen dienten der Kontrolle, in ihnen wurde kein Screening durchgeführt. Eingeschlossen wurden insgesamt 20.184 Patienten zwischen 40 und 69 Jahren, bei denen ein Risikoscore zuvor ein erhöhtes Diabetes-Risiko ergeben hatte (Simmons et al. 2012b). Der dabei eingesetzte Risiko-Score erfasste Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme von Medikamenten (Steroide, antihypertensive Medikation), Familien- und Raucheranamnese (Griffin et al. 2000).

Daten zur Inzidenz des Diabetes wurden nicht veröffentlicht, nur Daten zur Prävalenz am Anfang der Studie. Eine Bestimmung der Lead Time oder ein Vergleich von Patienten mit einem klinisch bzw. einem durch das Screening entdeckten Typ 2 Diabetes mellitus war aufgrund der diesbezüglich fehlenden Einverständniserklärung nicht möglich (Simmons et al. 2012b).

In den beiden Screening-Gruppen befanden sich insgesamt 16.047 Patienten, 11.737 begannen das mehrstufige Screening, beginnend mit der Messung eines Gelegenheitsblutzuckers; bei 466 (3 %) wurde durch das Screening ein Diabetes diagnostiziert (Simmons et al. 2012b).

Es konnte kein Unterschied zwischen gescreenten und ungescreenten Patienten in Bezug auf Mortalität (sowohl Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre, krebsbedingte und Diabetes-assoziierte Mortalität) bei einem Median der Nachbeobachtungszeit von 9,6 Jahren nachgewiesen werden (Simmons et al. 2012b).

Ein Unterschied in Bezug auf das Gesundheitsverhalten und die selbstberichtete Gesundheit fand sich sieben Jahre nach der Randomisierung ebenfalls nicht (Echouffo-Tcheugui et al. 2015).

Zu den von den Autoren diskutierten Gründen für dieses Ergebnis gehört auch, dass nur eine Screening-Runde durchgeführt wurde (Echouffo-Tcheugui et al. 2015; Simmons et al. 2012b), während in den Gesundheitsuntersuchungsrichtlinien ein Screening alle zwei Jahre vorgesehen ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011).

Wie auch in den Regelungen der deutschen Gesundheitsuntersuchung vorgesehen, begann der Screening-Prozess mit der Bestimmung eines Gelegenheitsblutzuckers, sodass eine gewisse methodische Vergleichbarkeit gegeben ist. Angesichts des Ergebnisses in einer Risikopopulation scheint der Nutzen eines allgemeinen Screenings eher fraglich.

Die Gesundheitsuntersuchung umfasst noch mehr Aspekte, solche breit aufgestellten Früherkennungsuntersuchungen werden aber ebenfalls kritisch beurteilt (Gøtzsche et al. 2014).

Insgesamt muss festgestellt werden, dass sich die Datenlage unverändert zeigt zur Stellungnahme für das britische National Screening Committee (Vaugh et al. 2013), in der ebenfalls kein Nutzen festgestellt werden konnte.

Da damit das gesamte Diabetes-Screening zu hinterfragen ist, stellt sich eigentlich auch nicht die Frage nach dem Ausmaß einer eventuell vorhandenen Überdiagnostizierung als Nebeneffekt eines prinzipiell sinnvollen Screening-Programmes.

Insofern ist das Konzept des Prädiabetes ebenfalls kritisch zu hinterfragen. So argumentierte Cefalu in einer Pro-Kontra-Argumentation für die Nutzung dieser diagnostischen Kategorie, indem er darstellte, dass es auch bei nur gering erhöhten Werten im Laufe zu einem manifesten Diabetes mit Folgeerkrankungen kommen könne. Eine weitere Evaluation des Nutzens und der Effektivität von Maßnahmen für Patienten mit gering erhöhten Werten sei daher notwendig (Cefalu 2016). Die Gegenposition wird von Yudkin vertreten; er legt dar, dass derzeit keine ausreichende Datenlage zum Nutzen von Präventionsprogrammen bei Patienten mit Prädiabetes vorhanden sei, und sieht damit keine Rechtfertigung, mehr als ein Drittel der erwachsenen US-Amerikaner dieser diagnostischen Kategorie zuzuordnen (Yudkin 2016).

Beide Argumentationen lassen erkennen, dass keineswegs alle Patienten mit einem Prädiabetes von therapeutischen Maßnahmen profitieren würden; Überdiagnostizierung ist damit wahrscheinlich, wenn auch in einem unklaren Ausmaß.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat im ersten Teil untersucht, wie der Begriff „Überdiagnostizierung“ verwendet wird und welche verschiedenen Definitionen für den Begriff genutzt werden.

Es konnte mittels einer selektiven Literaturrecherche gezeigt werden, dass ein überwiegender Konsens in der Definition der Überdiagnostizierung besteht: Das Konzept basiert auf einem asymptomatischen Individuum, bei dem eine Veränderung festgestellt wird, die im Laufe des weiteren Lebens nicht symptomatisch geworden wäre. Vielfach findet sich in den Texten eine an die spezifische Fragestellung der Arbeit angepasste Definition.

Da aber einige Autoren eine andere Definition verwendet haben beziehungsweise der Begriff teilweise als Überbegriff für ein Zuviel an medizinischer Diagnostik oder auch eher im Sinne einer Fehldiagnose verwendet wird, sollte zur Klarstellung trotzdem in den Arbeiten eine Definition genannt werden, um Missverständnissen vorzubeugen.

Grundsätzlich ist die oben genannte Definition bei nicht-onkologischen Fragestellungen ebenfalls anwendbar, auch wenn sich der überwiegende Teil der untersuchten Arbeiten mit Fragestellungen aus dem Bereich der Onkologie beschäftigt. Durch das allgemein gehaltene Basiskonzept steht der Anwendung in der Allgemeinmedizin nichts entgegen.

Für die in der vorliegenden Arbeit angestrebte Untersuchung von Überdiagnostizierung beim Diabetes-Screening lagen keine verwertbaren randomisierten kontrollierten Studien vor, sodass diese Teilfragestellung nicht beantwortet werden konnte.

6.1. Summary

In the first part this dissertation analyses how the term “overdiagnosis” is used and which of the various definitions are applied.

Based on the results of selective literature research, it is shown that there is broad agreement on the definition of the term “overdiagnosis”: the concept is based on an asymptomatic individual with a detected abnormality which would never have caused symptoms during the further course of the patient’s life. Many of the analysed texts use a definition adapted to the specific question addressed in the paper concerned.

Because some authors use other definitions of the term “overdiagnosis”, use it as an umbrella term for too much diagnosis or to mean an incorrect diagnosis, a definition should be stated in each text for clarification and to avoid misunderstandings.

Basically the definition mentioned above can also be used for non-oncological questions, although most of the analysed papers discuss oncological issues. As the basic concept is used in a general way, it can also be used in the field of general medicine.

No usable randomized controlled trials were found for the analysis of overdiagnosis in diabetes screening aimed for in this dissertation so that this second sub-question could not be answered.

7. Abkürzungsverzeichnis

BMI Body-Mass-Index

CENTRAL..... Cochrane Central Register of Controlled Trials

DPCP Detectable Preclinical Phase (siehe Seite 8)

IARC..... International Agency for Research on Cancer

IFG Impaired fasting glucose (siehe Seite 16)

IGT Impaired glucose tolerance (siehe Seite 16)

OGTT Oraler Glukosetoleranztest

8. Anhang 1: Suchstrategie und Trefferzahlen zum Finden von Definitionen

laufende Nummer	Suchbegriff	Trefferzahl
1	ca a cancer journal for clinicians.jn.	3757
2	nature reviews cancer.jn.	3468
3	lancet oncology.jn.	9447
4	cancer cell.jn.	3996
5	"journal of clinical oncology".jn.	73630
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	94298
7	"international journal of epidemiology".jn.	13816
8	epidemiologic reviews.jn.	1187
9	epidemiology.jn.	9042
10	"journal of clinical epidemiology".jn.	10250
11	"european journal of epidemiology".jn.	8017
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	42312
13	"annual review of pathology".jn.	244
14	acta neuropathologica.jn.	14541
15	"journal of pathology".jn.	13736
16	modern pathology.jn.	8310
17	"american journal of pathology".jn.	28709
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	65540
19	"new england journal of medicine".jn.	111863
20	lancet.jn.	240592
21	jama.jn.	129750
22	bmj.jn.	65330
23	"annals of internal medicine".jn.	58252
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	605787
25	6 or 12 or 18 or 24	807937
26	overdiagnos*.tw.	4924
27	over-diagnos*.tw.	1953
28	overdetect*.tw.	144
29	over-detect*.tw.	147
30	pseudodisease.tw.	30
31	pseudo-disease.tw.	25
32	"excess cancer".tw.	751
33	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	7901
34	25 and 33	373
35	remove duplicates from 34	233

Tabelle 4: Verwendete Suchbegriffe und Trefferzahlen

Die Einschränkung des Zeitraums reduzierte die Trefferzahl auf 160 Treffer.

9. Anhang 2: Tabelle zur Erfassung der Definitionen

Aspekt	Kategorien / Erfassung von
Identifikation der Arbeit	Erstautor, Jahr
Zeitschriftenkategorie (ZK) ²	1 Epidemiologie (International Journal of Epidemiology, Epidemiologic Reviews, Epidemiology, Journal of Clinical Epidemiology, European Journal of Epidemiology) 2 Medizin allgemein (New England Journal of Medicine, The Lancet, Journal of the American Medical Association JAMA, The BMJ, Annals of Internal Medicine) 3 Onkologie (CA A Cancer Journal for Clinicians, Nature Reviews Cancer, Lancet Oncology, Cancer Cell, Journal of Clinical Oncology) 4 Pathologie (Annual Review of Pathology, Acta Neuropathologica, Journal of Pathology, Modern Pathology, American Journal of Pathology)
Screening (S)	0 kein Bezug zum Screening 1 bezogen auf Screening 9 nicht klassifizierbar
thematisierte Erkrankung(en) (T)	1 Krebserkrankung(en) 2 Nicht-Krebserkrankung(en) 3 übergreifende Arbeit 9 nicht klassifizierbar
Definition (D)	0 keine Definition vorhanden 1 zitierte Definition vorhanden 2 Definition ohne Zitierung 3 mehrere Definitionen ohne Zitierung vorhanden 4 mehrere Definitionen mit Zitierung vorhanden
Ausgangssituation 1: von der Definition erfasste Erkrankungen (A1)	1 Krebserkrankungen 2 andere Erkrankungen 3 keine Einschränkung 9 nicht klassifizierbar
Ausgangssituation 2: Kontext (A2)	0 keine Einschränkungen in der Definition 1 beschränkt auf Screening 2 Screening ausgeschlossen, nur anderes Vorgehen 9 nicht klassifizierbar
Ausgangssituation 3: Symptombefreiheit (A3)	0 nicht gefordert 1 gefordert 9 nicht klassifizierbar
Beobachtungsobjekt (BO)	1 Patient/in und seine / ihre Beschwerden 2 Histologie 3 Befund eines bildgebenden Verfahrens 4 sonstiges 9 nicht klassifizierbar
zukünftiger Verlauf 1: Symptombefreiheit (Z1)	0 bleibende Symptombefreiheit nicht gefordert 1 bleibende Symptombefreiheit 9 nicht klassifizierbar

Tabelle 5: Hilfstabelle zur Erfassung und Eingabe der Daten

² Die Abkürzungen werden in Tabelle 6: Eingeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“ verwendet.

Aspekt	Kategorien / Erfassung von
zukünftiger Verlauf 2: Lebenszeit (Z2)	0 keine verkürzte Lebenszeit 1 keine Aussage zur restlichen Lebenszeit 9 nicht klassifizierbar
zukünftiger Verlauf 3: weitere Aspekte (Z3)	0 kein weiterer Aspekt 1 gleichbleibender Befund der Bildgebung 2 Befundänderung der Bildgebung in einem bestimmten Rahmen (beispielsweise mit Angabe einer maximalen Größenzunahme) 3 gleichbleibender Befund der Histologie 4 Befundänderung der Histologie in einem bestimmtem Rahmen (beispielsweise Befundänderung möglich, jedoch kein invasives Wachstum) 5 sonstige Aspekte 9 nicht klassifizierbar

Tabelle 5 (Fortsetzung): Hilfstabelle zur Erfassung und Eingabe der Daten

10. Anhang 3: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“

10.1. Eingeschlossene Arbeiten

Arbeit	ZK ³	S	T	D	A1	A2	A3	BO	Z1	Z2	Z3
Aberle et al. 2013	3	1	1	2	1	0	1	1	1	0	0
Benson und Wishart 2013	3	1	1	0							
Biesheuvel et al. 2007	3	1	1	2	1	1	9	1	9	1	0
Black 2006	3	1	1	2	3	1	0	1	9	9	0
Bleyer und Welch 2012	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0
Brennan et al. 2009	3	1	1	0							
Brunet 2014	2	0	2	0							
Burke et al. 2011	1	1	3	2	3	1	0	1	9	1	5
Cooperberg et al. 2011	3	1	1	2	1	0	9	1	9	0	5
Cooperberg et al. 2005	3	1	1	2	1	0	9	1	9	0	5
Council und Hameed 2009	4	0	1	0							
Duke et al. 2006	2	0	2	0							
Elfstrom et al. 2014	2	1	1	2	1	0	0	2	0	0	4
Elmore und Fletcher 2012	2	1	1	1	3	0	1	1	1	0	0
Esserman et al. 2014	3	1	1	2	1	0	1	1	1	1	5
Esserman et al. 2013	2	1	1	2	1	0	1	1	1	0	0
Etzioni et al. 2013	2	1	1	3	1	1	9	1	9	9	5
Fletcher 2011	1	1	1	2	1	1	1	1	1	0	0
de Gelder et al. 2011	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0
Gulati et al. 2013	2	1	1	0							
Gulati et al. 2011	1	1	1	2	1	1	0	9	0	1	0
Heath 2013	2	0	3	0							

Tabelle 6: Eingeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“

³ Die Abkürzungen sind in Tabelle 5 auf Seite 66 erläutert.

Arbeit	ZK	S	T	D	A1	A2	A3	BO	Z1	Z2	Z3
Heijnsdijk et al. 2012	2	1	1	2	1	1	9	1	9	1	0
Heleno et al. 2013	2	1	1	0							
Hero et al. 2008	3	1	1	0							
Hersch et al. 2013	2	1	1	1	1	1	9	1	9	0	0
Heuvers et al. 2012	1	1	1	2	1	1	9	1	0	1	0
Hickie 2007	2	0	2	0							
Hiyama et al. 2008	2	1	1	0							
Hodgkinson et al. 2011	2	9	2	0							
Hugosson et al. 2010	3	1	1	0							
Humphrey et al. 2013	2	1	1	0							
Independent UK Panel on Breast Cancer Screening 2012	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Inker et al. 2012	2	0	2	0							
Jørgensen und Gøtzsche 2009	2	1	1	1	1	9	9	1	9	1	0
Jørgensen und Gøtzsche 2004	2	1	1	0							
Kalager et al. 2012	2	1	1	1	1	9	9	1	9	1	0
Kaplan und Malmgren 2013	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Klein et al. 2005	3	0	1	0							
de Koning et al. 2014	2	1	1	1	1	1	0	9	0	1	0
Lansdorp-Vogelaar et al. 2014	2	1	1	2	1	0	1	1	1	1	0
Leslie et al. 2012	2	0	2	0							
Li et al. 2012	2	0	1	0							
Liebeschuetz et al. 2004	2	0	2	0							
Linos et al. 2014	2	9	1	2	3	0	1	1	1	0	0
Looijenga 2009	4	0	1	0							
Lu-Yao et al. 2009	2	9	1	0							

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“

Arbeit	ZK	S	T	D	A1	A2	A3	BO	Z1	Z2	Z3
Malila et al. 2008	2	1	1	0							
Mandelblatt et al. 2009	2	1	1	2	9	1	9	1	9	0	0
Miller et al. 2014	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Moynihan 2013	2	9	3	0							
Moynihan et al. 2012	2	9	3	4	3	0	0	1	1	0	5
Naucner et al. 2007	2	1	1	0							
Nelson et al. 2009	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	5
Njor et al. 2013	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Pace und Keating 2014	2	1	1	1	1	1	9	9	9	1	5
Parker 2007	2	0	2	0							
Pharoah et al. 2013	2	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0
Qaseem et al. 2014	2	1	3	0							
Reyburn et al. 2007	2	0	2	0							
Reyburn et al. 2004	2	0	2	0							
Richardson 2014	2	0	3	0							
Ronco et al. 2006	3	1	1	0							
Ronco et al. 2010	3	1	1	0							
Roy et al. 2006	2	0	1	0							
Schröder et al. 2009	2	1	1	2	9	9	1	1	1	1	0
Schwartz et al. 2004	2	1	1	0							
Seigneurin et al. 2011	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	5
Sobel 2007	2	0	2	0							
Stoop et al. 2008	4	0	1	0							
Suhrke et al. 2011a	2	1	1	0							
Tammemagi und Lam 2014	2	1	1	1	1	0	9	1	9	0	0
Treadwell 2013	2	0	3	0							
Veronesi et al. 2012	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Vohra 2014	2	0	2	0							

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“

Arbeit	ZK	S	T	D	A1	A2	A3	BO	Z1	Z2	Z3
Walter und Schonberg 2014	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Welch 2009	2	1	1	2	3	0	1	1	1	0	0
Welch et al. 2005	2	0	1	0							
Whiting et al. 2006	2	0	2	0							
Young 2005	4	0	1	0							
Zackrisson et al. 2006	2	1	1	1	1	1	9	1	9	1	0
Zahl et al. 2004	2	1	1	2	1	1	9	9	9	1	0

Tabelle 6 (Fortsetzung): Eingeschlossene Arbeiten zur Definition von „Überdiagnostizierung“

10.2. Ausgeschlossene Arbeiten

Arbeit	Ausschlussgrund ⁴
Abel et al. 2012	A1
Afghahi et al. 2014	A1
Alavanja et al. 2013	A5 (Titel: „Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. [Review]“)
Ali und Olszewski 2013	A1
Barraclough 2012	A2
Barratt 2009	A2
Bassett et al. 2012	A1
Boegemann et al. 2013	A1
Boegemann et al. 2014	A1
Boekel et al. 2013	A1
Bonati und Reale 2013	A2
Braithwaite 2014	A2
Chapman et al. 2011	A2
Coldiron et al. 2014	A2
Cornell 2013	A2
Coupland et al. 2011	A4 (fälschlich als Suchtreffer gewertet: „Cohort study of people aged 65 and over diagnosed as having depression.“)
Crawford et al. 2014	A1
Dans et al. 2011	A2
Day 2008	A3
De Gregorio et al. 2012	A1
Dobson und Thomas 2009	A2
Dyer 2012	A4 (fälschlich als Suchtreffer gewertet: „Prosecution of parents over baby's death raises controversy over diagnosing child abuse“)
Evans et al. 2009	A2
Falk et al. 2012	A2
Foucar 2014	A2
Gøtzsche 2006	A2
Gupta et al. 2013	A1
Haldorsen et al. 2012	A2
Hawkes 2012	A3
Jones 2007	A2
Jørgensen 2012	A2
Junod et al. 2011	A2
Kirkham et al. 2013	A1
Kmietowicz 2013	A3
Lee 2007	A2
Lee et al. 2011	A1

Tabelle 7: Ausgeschlossene Arbeiten zur Definition des Begriffes „Überdiagnostizierung“

⁴ Die Ausschlussgründe sind hier nur kodiert wiedergegeben. Die ausführliche Beschreibung findet sich in Kapitel 2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Definitionensuche.

Arbeit	Ausschlussgrund
Liede et al. 2004	A5 („Additional research into risks to male BRCA1 or BRCA2 mutation carriers is necessary, specifically to determine the magnitude of excess cancer risk among BRCA2 carriers and to increase our understanding of the basis for the observed site-specificity in cancer development.”)
Lim et al. 2011	A1
Llewelyn 2012	A2
Maisonneuve et al. 2013	A2
Manning 2007	A2
McCartney und Treadwell 2014	A2
Møller und Davies 2006	A2
Mooi 2013	A1
Moynihan 2011	A3
Oliver 2012	A1
Ozanne et al. 2013	A1
Quinn et al. 2011	A1
Salmon 2011	A1
Schrading et al. 2010	A1
Setton et al. 2011	A1
Slomski 2014	A3
Strauss 2013	A1
Suhrke et al. 2011b	A1
Tombal et al. 2012	A1
Varma und Shah 2012	A2
Veronesi et al. 2010	A1
Young und Hopkins 2013	A2
Zahl 2012	A2
Zahl et al. 2008	A2
Zahl und Mæhlen 2006	A2
Zahl und Mæhlen 2011	A1

Tabelle 7 (Fortsetzung): Ausgeschlossene Arbeiten zur Definition des Begriffes „Überdiagnostizierung“

11. Anhang 4: Suchstrategie zur Identifizierung randomisierter kontrollierter Studien zum Diabetes-Screening

11.1. Medline (1946 to March Week 3 2015, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 20, 2015)

Laufende Nummer	Suchbegriff	Trefferzahl
1	"randomized controlled trial".pt.	387.588
2	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	833.795
3	(retraction of publication or retracted publication).pt.	7.328
4	or/1-3	922.797
5	(animals not humans).sh.	3.909.043
6	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence) not "randomized controlled trial").pt.	3.344.840
7	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not "randomized controlled trial".pt.	51.451
8	4 not (5 or 6 or 7)	688.760
9	screening.mp. or Mass Screening/	402.537
10	8 and 9	19.015
11	diabetes.mp. or Diabetes Mellitus/	432.940
12	10 and 11	1.251

Tabelle 8: Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien in der Medline-Datenbank

11.2. Embase (1974 to 2015 March 20)

Laufende Nummer	Suchbegriff	Trefferzahl
1	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	1.063.543
2	RETRACTED ARTICLE/	7.103
3	or/1-2	1.070.485
4	(animal\$ not human\$).sh,hw.	3.841.814
5	(book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/	4.106.011
6	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/	61.228
7	3 not (4 or 5 or 6)	822.887
8	screening/ or Screening.mp. or mass screening/	704.919
9	7 and 8	31.373
10	diabetes.mp. or diabetes mellitus/	701.436
11	diabetes insipidus.mp. or diabetes insipidus/	12.423
12	10 not 11	689.013
13	9 and 12	2.218

Tabelle 9: Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien in der Embase-Datenbank

11.3. Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL: Issue 2 of 12, February 2015

Verknüpfung	Kategorien	Suchbegriff
	Title, Abstract, Keywords	diabetes
AND	Title, Abstract, Keywords	screening
NOT	Title, Abstract, Keywords	child
NOT	Title, Abstract, Keywords	diabetes insipidus
NOT	Title, Abstract, Keywords	gestational
		Trefferzahl: 922

Tabelle 10: Suchstrategie in der CENTRAL-Datenbank

12. Anhang 5: Ein- und ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening

12.1. Eingeschlossene Arbeiten

Es konnte keine Arbeit identifiziert werden, auf die die Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen.

Tabelle 11: Eingeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening

12.2. Ausgeschlossene Arbeiten

Ausgeschlossene Arbeit	Ausschlussgrund ⁵
ADDITION-Plus-Studie (Therapiestudie): Griffin et al. 2014	E3, E6
ADDITION-Pro-Studie: Johansen et al. 2012b (Protokoll)	E3 (Protokoll)
Addition-Studie (Screening-Teil): van den Donk et al. 2011; Webb et al. 2011	E2
ADDITION-Studie (Therapie-Studie): Black et al. 2014; Charles et al. 2011; Charles et al. 2012; Charles et al. 2013; Dalsgaard et al. 2014; van den Donk et al. 2013; Eborall et al. 2007a; Echouffo-Tcheugui et al. 2008; Griffin et al. 2011; Janssen et al. 2009; Johansen et al. 2012a; Koekkoek et al. 2012; Kuznetsov et al. 2014; Lauritzen et al. 2000; Long et al. 2014; Maindal et al. 2014; Rubak et al. 2011; Sandbæk et al. 2008; Sandbæk et al. 2014; Sargeant et al. 2010; Simmons et al. 2012c; Webb et al. 2010; Webb et al. 2012	E3 (Therapievergleich), E6
Baicker et al. 2013	E1, E3
Bansal et al. 2011	E3
Bartram und Rigby 2012	E2, E7, A4
Bartwal et al. 2013	A5
Blackwell et al. 2011	E1
Caley et al. 2014	E1
Cameron et al. 2012	E1, E2
Davies et al. 1993	E2, E9, E10, A6
Dotevall et al. 2004	E1
Eborall et al. 2007b	E1
Echouffo-Tcheugui et al. 2009 (ADDITION-Cambridge trial protocol)	E1
Echouffo-Tcheugui und Prorok 2014	E1, E2
Ely-Kohorte: Rahman et al. 2012a, 2012b; Simmons et al. 2011a	E8 (absolute Fallzahlen ohne eindeutige Bezugsgröße, keine Angabe von Prävalenzen)

Tabelle 12: Ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening

⁵ Die Ausschlussgründe sind hier größtenteils nur kodiert wiedergegeben. Die ausführliche Darstellung findet sich in Kapitel 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien Diabetes-Screening.

Ausgeschlossene Arbeit	Ausschlussgrund
Eriksson und Lindgarde 1991	E3 (Therapievergleich)
Eriksson und Lindgarde 1998	E1, E3 (Therapievergleich)
Erlich et al. 2013	E1
Evans et al. 2010	E3 (Therapievergleich)
Faatoese et al. 2011	E1, E2, A5
Gabbay et al. 2013	E3 (Therapiestudie), E6
Grant et al. 2004	E1, E2, E7, E9, E10
Grunfeld et al. 2013	E3
Hanefeld et al. 1996	E3, E6
Hata et al. 2013	E1
Jansen et al. 2013	E3, E6 (Therapiestudie bei metabolischem Syndrom)
Janssen et al. 2007	E2
Janssen et al. 2008	E2, E4 (Patienten mit erhöhtem Risiko im Screening)
Johansen et al. 2011	A6
Kellar et al. 2011	E3
Khanam et al. 2011	A5
Klijs et al. 2012	E4 (nur Patienten mit abdomineller Adipositas)
Lankisch et al. 2008	E4 (stationäre Aufnahme nach Herzinfarkt)
Lauritzen et al. 2011	A4
Leite et al. 2009	E4, E9
Lenhard et al. 2013	E1, E2, E7, E9, E10
Lobo et al. 2014	E1(Review), E3, E7 - E10
Mahon J 2013	E1 (Verweis auf Simmons et al. 2012b)
Maindal et al. 2013	E3 (Ernährungstherapie nach Screening)
Makusidi et al. 2013	E7, A5
Mann et al. 2009	E2, E3 (untersucht wurde Einladung zum Screening), E7
Murray et al. 2011	E4 (nur Pat. mit mindestens einem Risikofaktor)
Oberlinner et al. 2008	E1, E2, E4 (nur Angestellte)
Paddison et al. 2009	E9 / E10 (psychologische Effekte untersucht)
Park et al. 2008	E4 (Risikoscore), E7, E9 / E10 (Angst durch das Screening untersucht)
Rahman et al. 2008	E1, E2
Rasmussen et al. 2008a	E2, E4
Rasmussen et al. 2008b	E3 (Therapievergleich), E4
Reid et al. 1974	E1, E4, E9, E10
Romon et al. 2014	E3
Rubin et al. 2002	E4 (Risikogruppe untersucht)
Simmons et al. 2011b	A6
Simmons et al. 2012a	A6
Simons und Jones 1978	E1, E2
Tabaei et al. 2003	E1, E2, E7
Tandon et al. 2012	E6

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening

Ausgeschlossene Arbeit	Ausschlussgrund
The Diabetes Prevention Program Research Group 2005	E7, E9, E10
Simmons et al. 2012b	E4 (Risikogruppe), E8
Thiagarajan Srinivasan et al. 2009	A6
Valentine et al. 2011	E1, E2, E7
van den Donk et al. 2009	A6
Willems et al. 2014	E3 (psychische Folgen eines negativen Testergebnisses)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ausgeschlossene Arbeiten zum Diabetes-Screening

13. Literaturverzeichnis

- Abel, GA; Lee S.; Stone R.M.; Steensma D.P.; Young N.; Houk A.; Hastings B.T.; Martins Y.; Klaassen R. (2012): Development of a disease-specific measure of quality of life in myelodysplastic syndromes (MDS): The "QUALMS-1". In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (suppl; abstr 6103)
- Aberle, DR; Abtin, F; Brown, K (2013): Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. [Review]. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (8):1002–1008
- Afghahi, A; Forgo E.; Mitani A.; Desai M.; Varma S.; Seto T.; Jensen K.C.; Gomez S.L.; Das A.K.; Beck A.H.; Kurian A.W.; West R.B. (2014): Chromosomal copy number alterations (CNAs) for risk assessment of ductal carcinoma in situ (DCIS). In: *Journal of Clinical Oncology* 32:5s (suppl; abstr 565)
- Aitken, JF; Elwood, M; Baade, PD; Youl, P; English, D (2010): Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. In: *Int. J. Cancer* 126 (2):450–458
- Alavanja, MC; Ross, MK; Bonner, MR (2013): Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. [Review]. In: *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 63 (2):120–142
- Ali, S; Olszewski, AJ (2013): Nodular lymphocyte-predominant and classical Hodgkin lymphoma subtypes: Differences in biology, survival, and impact of radiotherapy. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl; abstr 8550)
- Bach, PB (2008): Overdiagnosis in lung cancer: different perspectives, definitions, implications. In: *Thorax* 63 (4):298–300
- Baicker, K; Taubman, SL; Allen, HL; Bernstein, M; Gruber, JH; Newhouse, JP; Schneider, EC; Wright, BJ; Zaslavsky, AM; Finkelstein, AN; Oregon,Health,Study,Group; Carlson, M; Edlund, T; Gallia, C; Smith, J (2013): The Oregon experiment--effects of Medicaid on clinical outcomes. In: *New England Journal of Medicine* 368 (18):1713–1722
- Balk, EM; Earley, A; Raman, G; Avendano, EA; Pittas, AG; Remington, PL (2015): Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. In: *Annals of Internal Medicine* 163 (6):437–451
- Bansal, N (2015): Prediabetes diagnosis and treatment: A review. In: *World journal of diabetes* 6 (2):296–303
- Bansal, S; Wackers, F; Inzucchi, SE; Chyun, DA; Davey, JA; Staib, LH; Young, LH (2011): Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: A post hoc analysis. In: *Diabetes care* 34 (1):204–209
- Barmer GEK (2015): Entscheidungshilfe Mammographie-Screening. Soll ich am Mammographie-Screening-Programm teilnehmen? Eine Entscheidungshilfe für Frauen im Alter von 50. Online verfügbar unter <https://www.barmer-gek.de/gesundheit/praevention/krebspraevention/krebsfrueherkennung/mammographie-13876>, zuletzt aktualisiert am 30.11.2015, zuletzt geprüft am 08.03.2016
- Barracough, K (2012): Over-inclusive referral guidance contributes to overdiagnosis. In: *BMJ* 344:e4295

- Barratt, AL (2009): Breast screening overdiagnosis. Consensus and decision aids. In: *BMJ* 339:b3260
- Bartram, S; Rigby, D (2012): Diabetes screening as part of a vascular disease risk management programme. In: *Community Practitioner* 85 (10):24–27
- Bartwal, J; Awasthi, S; Rawat, CMS; Singh, RK (2013): Screening for diabetes mellitus and identifying its associated risk factors. In: *Indian Journal of Public Health Research and Development* 4 (4):280–284
- Bassett, M; Abern M.; Banez L.L.; Ferrandino M.; Robertson C.N.; Inman B.A.; Polascik T.; Freedland S.J.; Walther P.J.; Moul J.W. (2012): African American race to predict for earlier failure of active surveillance: Results from the Duke Prostate Center. In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (suppl; abstr 4670)
- Benson, JR; Wishart, GC (2013): Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. [Review]. In: *Lancet Oncology* 14 (9):e348-e357
- Biesheuvel, C; Barratt, A; Howard, K; Houssami, N; Irwig, L (2007): Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetected with mammography screening: a systematic review. [Review] [17 refs]. In: *Lancet Oncology* 8 (12):1129–1138
- Black, JA; Sharp, SJ; Wareham, NJ; Sandbæk, A; Rutten, GEHM; Lauritzen, T; Khunti, K; Davies, MJ; Borch-Johnsen, K; Griffin, SJ; Simmons, RK (2014): Does early intensive multifactorial therapy reduce modelled cardiovascular risk in individuals with screen-detected diabetes? Results from the ADDITION-Europe cluster randomized trial. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 31 (6):647–656
- Black, WC (2006): Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design considerations for imaging tests. [Review] [72 refs]. In: *Journal of Clinical Oncology* 24 (20):3252–3260
- Blackwell, CS; Foster, KA; Isom, S; Katula, JA; Vitolins, MZ; Rosenberger, EL; Goff, DC (2011): Healthy Living Partnerships to Prevent Diabetes: Recruitment and baseline characteristics. In: *Contemporary Clinical Trials* 32 (1):40–49
- Bleyer, A; Welch, HG (2012): Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. In: *New England Journal of Medicine* 367 (21):1998–2005
- BMJ (2012): Study design search filters. Online verfügbar unter <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>, zuletzt aktualisiert am 20.09.2012, zuletzt geprüft am 07.03.2015
- Boegemann, M; Vincendeau S.; Stephan C.; Houlgatte A.; Krabbe L.-M.; Blanchet J.-S.; Semjonow A. (2014): The effect of [-2]proPSA and prostate health index (phi) on the accuracy of the prediction of initial and repeat prostate biopsies compared to tPSA and percent fPSA in young men (age 65 or younger). In: *Journal of Clinical Oncology* 32 (suppl 4; abstr 171)
- Boegemann, M; Vincendeau S.; Stephan C.; Houlgatte A.; Krabbe L.-M.; Semjonow A.; Blanchet J.-S. (2013): Use of [-2]proPSA and prostate health index (phi) to improve the diagnostic accuracy of prostate cancer compared to t-PSA and %f-PSA in young men (65 years old). In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl; abstr 5074)

- Boekel, NB; Schaapveld M.; Gietema J.A.; Rutgers E.J.; Versteegh M.I.M.; Visser O.; Aleman B.M.; Van Leeuwen F.E. (2013): Cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for ductal carcinoma in situ of the breast. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl 26; abstr 58)
- Bonati, M; Reale, L (2013): Reducing overdiagnosis and disease mongering in ADHD in Lombardy. In: *BMJ* 347:f7474
- Braithwaite, R (2014): Evidence suggests massive overdiagnosis and, by extrapolation, overprescription of antidepressants. In: *BMJ* 348:g1436
- Brennan, ME; Houssami, N; Lord, S; Macaskill, P; Irwig, L; Dixon, JM; Warren, RM; Ciatto, S (2009): Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. [Review] [47 refs]. In: *Journal of Clinical Oncology* 27 (33):5640–5649
- Brenner, H; Altenhofen, L; Stock, C; Hoffmeister, M (2015): Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13 (4):717–723
- Brunet, M (2014): Targets for dementia diagnoses will lead to overdiagnosis. In: *BMJ* 348:g2224
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2014): Früherkennung & Vorsorgeleistungen - Bundesgesundheitsministerium. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Online verfügbar unter <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/leistungen/frueherkennung-vorsorgeleistungen.html>, zuletzt aktualisiert am 29.09.2014, zuletzt geprüft am 07.03.2015
- Burke, W; Tarini, B; Press, NA; Evans, JP (2011): Genetic screening. [Review]. In: *Epidemiologic Reviews* 33 (1):148–164
- Caley, M; Chohan, P; Hooper, J; Wright, N (2014): The impact of NHS health checks on the prevalence of disease in general practices: A controlled study. In: *British journal of general practice* 64 (625):e516-e521
- Cameron, VA; Faatoese, AF; Gillies, MW; Robertson, PJ; Huria, TM; Doughty, RN; Whalley, GA; Richards, MA; Troughton, RW; Tikao-Mason, KN; Wells, EJ; Sheerin, IG; Pitama, SG (2012): A cohort study comparing cardiovascular risk factors in rural Maori, urban Maori and non-Maori communities in New Zealand. In: *BMJ Open* 2 (3):e000799
- Carter, JL; Coletti, RJ; Harris, RP (2015a): Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. In: *BMJ* 350:g7773
- Carter, SM; Degeling, C; Doust, J; Barratt, A (2016): A definition and ethical evaluation of overdiagnosis. In: *Journal of medical ethics* 42:705–714
- Carter, SM; Rogers, W; Heath, I; Degeling, C; Doust, J; Barratt, A (2015b): The challenge of overdiagnosis begins with its definition. In: *BMJ* 350:h869
- Cefalu, WT (2016): "Prediabetes": Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! In: *Diabetes care* 39 (8):1472–1477
- Chapman, TP; Parks, T; Culver, EL; Scarborough, M (2011): Over-diagnosis of *Clostridium difficile*. In: *BMJ* 343:d4919

- Charles, M; Ejksjaer, N; Witte; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Sandbæk, A (2011): Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. In: *Diabetes care* 34 (10):2244–2249
- Charles, M; Fleischer, J; Witte; Ejksjaer, N; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Sandbæk, A (2013): Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. In: *Diabetologia* 56 (1):101–108
- Charles, M; Simmons, RK; Williams, KM; Roglic, G; Sharp, SJ; Kinmonth, A-L; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012): Cardiovascular risk reduction following diagnosis of diabetes by screening: 1-year results from the ADDITION-Cambridge trial cohort. In: *British journal of general practice* 62 (599):e396-e402
- Coldiron, BM; Mellette, JR; Hruza, GJ; Helm, TN; Garcia, CA (2014): Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer. In: *The Lancet Oncology* 15 (8):e307
- Cooperberg, MR; Carroll, PR; Klotz, L (2011): Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. [Review]. In: *Journal of Clinical Oncology* 29 (27):3669–3676
- Cooperberg, MR; Moul, JW; Carroll, PR (2005): The changing face of prostate cancer. [Review] [54 refs]. In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (32):8146–8151
- Cornell, SJ (2013): Another cause of overdiagnosis: fear of litigation. In: *BMJ* 347:f6969
- Council, L; Hameed, O (2009): Differential expression of immunohistochemical markers in bladder smooth muscle and myofibroblasts, and the potential utility of desmin, smoothelin, and vimentin in staging of bladder carcinoma. In: *Modern Pathology* 22 (5):639–650
- Coupland, C; Dhiman, P; Morriss, R; Arthur, A; Barton, G; Hippisley-Cox, J (2011): Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. In: *BMJ* 343:d4551
- Crawford, ED; Shore N.; Scardino P.T.; Davis J.W.; Tward J.D.; Harrison L.; Moyes K.; Fitzgerald L.; Stone S.; Brawer M.K. (2014): CCP score and risk stratification for prostate cancer patients at biopsy. In: *Journal of Clinical Oncology* 32 (suppl 4; abstr 47)
- Dalsgaard, EM; Vestergaard, M; Skriver, MV; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Sandbæk, A (2014): Socioeconomic position and cardiovascular risk factors among people with screen-detected Type 2 DM: six-year follow-up of the ADDITION-Denmark trial. In: *Primary care diabetes* 8 (4):322–329
- Dans, LF; Silvestre, MAA; Dans, AL (2011): On health screening and overdiagnosis. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (10):1161–1162
- Davies, MJ; Williams; Metcalfe, J; Day, JL (1993): Community screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus: self-testing for post-prandial glycosuria. In: *Quarterly journal of medicine* 86 (10):677–684
- Day, M (2008): Drug industry is partly to blame for overdiagnosis of bipolar disorder, researchers claim. In: *BMJ* 336 (7653):1092–1093
- Day, NE (2005): Overdiagnosis and breast cancer screening. In: *Breast Cancer Res.* 7 (5):228–229

- De Gregorio, N; Baumann K.H.; Keyver-Paik M.-D.; Reuss A.; Canzler U.; Wollschlaeger K.; Kommos F.; Forner D.; Peters M.; Schroeder W.; Munstedt K.; Richter B.; Nina E.-R.; Mahner S.; Fotopoulou C.; Schmalfeldt B.; Hilpert F.; Kommos S.; Hauptmann S.; Du Bois A. (2012): Outcome of patients with borderline ovarian tumors: Results of the multicenter AGO ROBOT study. In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (suppl; abstr 5005)
- de Koning, HJ; Meza, R; Plevritis, SK; ten Haaf, K; Munshi, VN; Jeon, J; Erdogan, SA; Kong, CY; Han, SS; van Rosmalen, J; Choi, SE; Pinsky, PF; de Gonzalez, AB; Berg, CD; Black, WC; Tammemagi, MC; Hazelton, WD; Feuer, EJ; McMahon, PM (2014): Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of Internal Medicine* 160 (5):311–320
- Detterbeck, FC (2012): Cancer, concepts, cohorts and complexity: avoiding oversimplification of overdiagnosis. In: *Thorax* 67 (9):842–845
- Dobson, HM; Thomas, JS (2009): Breast screening overdiagnosis. Protocols are evidence based. In: *BMJ* 339:b3262
- Dotevall, A; Johansson, S; Wilhelmsen, L; Rosengren, A (2004): Increased levels of triglycerides, BMI and blood pressure and low physical activity increase the risk of diabetes in Swedish women. A prospective 18-year follow-up of the BEDA study. In: *Diabetic Medicine* 21 (6):615–622
- Doust, J; Glasziou, P (2013): Is the problem that everything is a diagnosis? In: *Australian Family Physician* 42 (12):856–859
- Draisma, G; Etzioni, R; Tsodikov, A; Mariotto, A; Wever, E; Gulati, R; Feuer, E; de Koning, HJ (2009): Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (6):374–383
- Duffy, SW (2005): Some current issues in breast cancer screening. In: *J Med Screen* 12 (3):128–133
- Duke, T; Keshishyan, E; Kuttumuratova, A; Ostergren, M; Ryumina, I; Stasii, E; Weber, MW; Tamburlini, G (2006): Quality of hospital care for children in Kazakhstan, Republic of Moldova, and Russia: systematic observational assessment. In: *Lancet* 367 (9514):919–925
- Dyer, C (2012): Prosecution of parents over baby's death raises controversy over diagnosing child abuse. In: *BMJ* 344:e2932
- Eborall, H; Davies, R; Kinmonth, AL; Griffin, S; Lawton, J (2007a): Patients' experiences of screening for type 2 diabetes: prospective qualitative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. In: *BMJ* 335 (7618):490
- Eborall, HC; Griffin, SJ; Prevost, AT; Kinmonth, AL; French, DP; Sutton, S (2007b): Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. In: *BMJ* 335 (7618):486
- Echouffo-Tcheugui, JB; Prorok, PC (2014): Considerations in the design of randomized trials to screen for type 2 diabetes. In: *Clinical Trials* 11 (3):284–291

- Echouffo-Tcheugui, JB; Sargeant, LA; Prevost, AT; Williams, KM; Barling, RS; Butler, R; Fanshawe, T; Kinmonth, AL; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2008): How much might cardiovascular disease risk be reduced by intensive therapy in people with screen-detected diabetes? In: *Diabetic Medicine* 25 (12):1433–1439
- Echouffo-Tcheugui, JB; Simmons, RK; Prevost, AT; Williams, KM; Kinmonth, A-L; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2015): Long-term effect of population screening for diabetes on cardiovascular morbidity, self-rated health, and health behavior. In: *Annals of family medicine* 13 (2):149–157
- Echouffo-Tcheugui, JB; Simmons, RK; Williams, KM; Barling, RS; Prevost, AT; Kinmonth, AL; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2009): The ADDITION-Cambridge trial protocol: a cluster -- randomised controlled trial of screening for type 2 diabetes and intensive treatment for screen-detected patients. In: *BMC public health* 9 (136)
- Elfstrom, KM; Smelov, V; Johansson, AL; Eklund, C; Naucler, P; Arnheim-Dahlstrom, L; Dillner, J (2014): Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. In: *BMJ* 348:g130
- Elmore, JG; Fletcher, SW (2012): Overdiagnosis in breast cancer screening: time to tackle an underappreciated harm. In: *Annals of Internal Medicine* 156 (7):536–537
- Eriksson, KF; Lindgarde, F (1998): No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. In: *Diabetologia* 41 (9):1010–1016
- Eriksson, K-F; Lindgarde, F (1991): Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. In: *Diabetologia* 34 (12):891–898
- Erlich, DR; Slawson, DC; Shaughnessy, A (2013): Diabetes update: screening and diagnosis. In: *FP essentials* 408:11–13
- Esserman, LJ; Thompson, IM; Reid, B; Nelson, P; Ransohoff, DF; Welch, HG; Hwang, S; Berry, DA; Kinzler, KW; Black, WC; Bissell, M; Parnes, H; Srivastava, S (2014): Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. In: *Lancet Oncology* 15 (6):e234-42
- Esserman, LJ; Thompson, IM, Jr.; Reid, B (2013): Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. In: *JAMA* 310 (8):797–798
- Etzioni, R; Gulati, R; Mallinger, L; Mandelblatt, J (2013): Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. [Review]. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (11):831–838
- Evans, A; Cornford, E; James, J (2009): Breast screening overdiagnosis. Stop treating indolent lesions. In: *BMJ* 339:b3256
- Evans, CD; Eurich, DT; Taylor, JG; Blackburn, DF (2010): The Collaborative Cardiovascular Risk Reduction in Primary Care (CCARP) study. In: *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy* 30 (8):766–775

- Faatoese, AF; Pitama, SG; Gillies, TW; Robertson, PJ; Huria, TM; Tikao-Mason, KN; Doughty, RN; Whalley, GA; Richards, AM; Troughton, RW; Sheerin, IG; Wells, JE; Cameron, VA (2011): Community screening for cardiovascular risk factors and levels of treatment in a rural Maori cohort. In: *Australian and New Zealand journal of public health* 35 (6):517–523
- Falk, RS; Hofvind, S; Skaane, P (2012): Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer due to Mammography Screening. In: *Annals of Internal Medicine* 157 (3):219
- Fletcher, SW (2011): Breast cancer screening: a 35-year perspective. In: *Epidemiologic Reviews* 33 (1):165–175
- Foucar, E (2014): Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer. In: *Lancet Oncology* 15 (8):e306-e307
- Gabbay, RA; Anel-Tiangco, RM; Dellasega, C; Mauger, DT; Adelman, A; Van,Horn,DH (2013): Diabetes nurse case management and motivational interviewing for change (DYNAMIC): results of a 2-year randomized controlled pragmatic trial. In: *Journal Of Diabetes* 5 (3):349–357
- de Gelder, R; Heijnsdijk, EA; van Ravesteyn, NT; Fracheboud, J; Draisma, G; de Koning, HJ (2011): Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. [Review]. In: *Epidemiologic Reviews* 33 (1):111–121
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten. Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinien, vom 16.12.2010. In: *Bundesanzeiger* (34):864. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-509/RL-Gesundheit_2010-12-16.pdf
- Glasziou, P; Moynihan, R; Richards, T; Godlee, F (2013): Too much medicine; too little care. In: *BMJ* 347:f4247
- Gøtzsche, PC (2006): Ramifications of screening for breast cancer: overdiagnosis in the Malmö trial was considerably underestimated. In: *BMJ* 332 (7543):727
- Gøtzsche, PC; Jørgensen, KJ; Krogsbøll, LT (2014): General health checks don't work. In: *BMJ* 348:g3680
- Grant, T; Soriano, Y; Marantz, PR; Nelson, I; Williams, E; Ramirez, D; Burg, J; Nordin, C (2004): Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c. In: *American Journal of Preventive Medicine* 26 (4):271–275
- Griffin, SJ; Borch-Johnsen, K; Davies, MJ; Khunti, K; Rutten, GEHM; Sandbæk, A; Sharp, SJ; Simmons, RK; van den Donk, M; Wareham, NJ; Lauritzen, T (2011): Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial.[Erratum appears in Lancet. 2012 Mar 3;379(9818):804]. In: *Lancet* 378 (9786):156–167
- Griffin, SJ; Little, PS; Hales, CN; Kinmonth, AL; Wareham, NJ (2000): Diabetes risk score: towards earlier detection of Type 2 diabetes in general practice. In: *Diabetes Metab. Res. Rev.* 16 (3):164–171

- Griffin, SJ; Simmons, RK; Prevost, AT; Williams, KM; Hardeman, W; Sutton, S; Brage, S; Ekelund, U; Parker, RA; Wareham, NJ; Kinmonth, AL; ADDITION-Plus,study,team (2014): Multiple behaviour change intervention and outcomes in recently diagnosed type 2 diabetes: the ADDITION-Plus randomised controlled trial. In: *Diabetologia* 57 (7):1308–1319
- Grunfeld, E; Manca, D; Moineddin, R; Thorpe, KE; Hoch, JS; Campbell-Scherer, D; Meaney, C; Rogers, J; Beca, J; Krueger, P; Mamdani, M; BETTER,Trial,Investigators (2013): Improving chronic disease prevention and screening in primary care: results of the BETTER pragmatic cluster randomized controlled trial. In: *BMC Family Practice* 14:175
- Gulati, R; Gore, JL; Etzioni, R (2013): Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2013 Feb 5;158(3):I-30; PMID: 23381056]. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (3):145–153
- Gulati, R; Mariotto, AB; Chen, S; Gore, JL; Etzioni, R (2011): Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (12):1412–1417
- Gupta, N; Rajpal T.; Sharma S. (2013): Evaluating the accuracy of frozen section in borderline ovarian tumors. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl; abstr 5564)
- Haldorsen, T; Tretli, S; Ursin, G (2012): Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening. In: *Annals of Internal Medicine* 157 (3):220
- Hall, WB; Truitt, SG; Scheunemann, LP; Shah, SA; Rivera, MP; Parker, LA; Carson, SS (2009): The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. In: *Archives of internal medicine* 169 (21):1961–1965
- Hanefeld, M; Fischer, S; Julius, U; Schulze, J; Schwanebeck, U; Schmechel, H; Ziegelasch, HJ; Lindner, J (1996): Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. In: *Diabetologia* 39 (12):1577–1583
- Hata, J; Arima, H; Zoungas, S; Fulcher, G; Pollock, C; Adams, M; Watson, J; Joshi, R; Kengne, AP; Ninomiya, T; Anderson, C; Woodward, M; Patel, A; Mancia, G; Poulter, N; MacMahon, S; Chalmers, J; Neal, B; ADVANCE, Collaborative, Group (2013): Effects of the endpoint adjudication process on the results of a randomised controlled trial: the ADVANCE trial. In: *PLoS ONE [Electronic Resource]* 8 (2):e55807
- Hawkes, N (2012): Lives saved by breast screening outnumber cases of overdiagnosis, review says. In: *BMJ* 345:e6155
- Heath, I (2013): Overdiagnosis: when good intentions meet vested interests--an essay by Iona Heath. In: *BMJ* 347:f6361
- Heijnsdijk, EA; Wever, EM; Auvinen, A; Hugosson, J; Ciatto, S; Nelen, V; Kwiatkowski, M; Villers, A; Paez, A; Moss, SM; Zappa, M; Tammela, TLJ; Mäkinen, T; Carlsson, S; Korfage, IJ; Essink-Bot, M-L; Otto, SJ; Draisma, G; Bangma, CH; Roobol, MJ; Schröder, FH; de Koning, HJ (2012): Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. In: *New England Journal of Medicine* 367 (7):595–605

- Heleno, B; Thomsen, MF; Rodrigues, DS; Jørgensen, KJ; Brodersen, J (2013): Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. [Review]. In: *BMJ* 347:f5334
- Hero, B; Simon, T; Spitz, R; Ernestus, K; Gnekow, AK; Scheel-Walter, HG; Schwabe, D; Schilling, FH; Benz-Bohm, G; Berthold, F (2008): Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (9):1504–1510
- Hersch, J; Jansen, J; Barratt, A; Irwig, L; Houssami, N; Howard, K; Dhillon, H; McCaffery, K (2013): Women's views on overdiagnosis in breast cancer screening: a qualitative study. In: *BMJ* 346:f158
- Heuvers, ME; Wisnivesky, J; Stricker, BH; Aerts, JG (2012): Generalizability of results from the National Lung Screening Trial. In: *European Journal of Epidemiology* 27 (9):669–672
- Hickie, I (2007): Is depression overdiagnosed? No. In: *BMJ* 335 (7615):329
- Hiyama, E; Iehara, T; Sugimoto, T; Fukuzawa, M; Hayashi, Y; Sasaki, F; Sugiyama, M; Kondo, S; Yoneda, A; Yamaoka, H; Tajiri, T; Akazawa, K; Ohtaki, M (2008): Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. In: *Lancet* 371 (9619):1173–1180
- Hodgkinson, J; Mant, J; Martin, U; Guo, B; Hobbs, FD; Deeks, JJ; Heneghan, C; Roberts, N; McManus, RJ (2011): Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. [Review]. In: *BMJ* 342:d3621
- Hofmann, B (2014): Diagnosing overdiagnosis: conceptual challenges and suggested solutions. In: *European Journal of Epidemiology* 29 (9):599–604
- Hugosson, J; Carlsson, S; Aus, G; Bergdahl, S; Khatami, A; Loding, P; Pihl, CG; Stranne, J; Holmberg, E; Lilja, H (2010): Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. In: *Lancet Oncology* 11 (8):725–732
- Humphrey, LL; Deffebach, M; Pappas, M; Baumann, C; Artis, K; Mitchell, JP; Zakher, B; Fu, R; Slatore, CG (2013): Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. [Review]. In: *Annals of Internal Medicine* 159 (6):411–420
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies (2002): Breast Cancer Screening. Lyon, France (IARC Handbook of Cancer Prevention, 7)
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2012): The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. [Review]. In: *Lancet* 380 (9855):1778–1786
- Inker, LA; Schmid, CH; Tighiouart, H; Eckfeldt, JH; Feldman, HI; Greene, T; Kusek, JW; Manzi, J; VanLente, F; Zhang, YL; Coresh, J; Levey, AS; CKD-EPI, I (2012): Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. [Erratum appears in N Engl J Med. 2012 Nov 22;367(21):2060], [Erratum appears in N Engl J Med. 2012 Aug 16;367(7):681]. In: *New England Journal of Medicine* 367 (1):20–29

- International Diabetes Federation (IDF) (2006): The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Brüssel. Online verfügbar unter http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf, zuletzt geprüft am 23.08.2016
- Jansen, H; den Engelsen, C; Rutten, GEHM (2013): Physical activity in patients with metabolic syndrome: at screening and three years thereafter. In: *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 11 (3):163–168
- Janssen, PG; Gorter, KJ; Stolk, RP; Akarsubasi, M; Rutten, GEHM (2008): Three years follow-up of screen-detected diabetic and non-diabetic subjects: who is better off? The ADDITION Netherlands study. In: *BMC Family Practice* 9:67
- Janssen, PG; Gorter, KJ; Stolk, RP; Rutten, GEHM (2007): Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study. In: *Family Practice* 24 (6):555–561
- Janssen, PG; Gorter, KJ; Stolk, RP; Rutten, GEHM (2009): Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. In: *British journal of general practice* 59 (558):43–48
- Johansen, NB; Charles, M; Vistisen, D; Rasmussen, SS; Wiinberg, N; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Sandbæk, A; Witte, DR (2012a): Effect of intensive multifactorial treatment compared with routine care on aortic stiffness and central blood pressure among individuals with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. In: *Diabetes care* 35 (11):2207–2214
- Johansen, NB; Hansen, AL; Jensen, TM; Philipsen, A; Rasmussen, SS; Jorgensen, ME; Simmons, RK; Lauritzen, T; Sandbæk, A; Witte, DR (2012b): Protocol for ADDITION-PRO: a longitudinal cohort study of the cardiovascular experience of individuals at high risk for diabetes recruited from Danish primary care. In: *BMC public health* 12 (1078)
- Johansen, NB; Vistisen, D; Ss, RS; Wiinberg, N; Charles, M; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Sandbæk, A; Witte (2011): Does intensive multifactorial treatment of screen-detected diabetes affect aortic stiffness? ADDITION-Denmark. In: *Diabetes* 60 (Supplement 1):A140-A141
- Jones, PT (2007): Is depression overdiagnosed: Task of primary care is to grade depression. In: *BMJ* 335 (7617):413
- Jørgensen, KJ (2012): Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening. In: *Annals of Internal Medicine* 157 (3):219–220
- Jørgensen, KJ; Gøtzsche, PC (2004): Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. In: *BMJ* 328 (7432):148
- Jørgensen, KJ; Gøtzsche, PC (2009): Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. [Review] [34 refs]. In: *BMJ* 339:b2587
- Jørgensen, KJ; Gøtzsche, PC (2010): Who evaluates public health programmes? A review of the NHS Breast Screening Programme. In: *J R Soc Med* 103 (1):14–20
- Journal of the American Medical Association: JAMA Network | Topic Collection | Less Is More. Online verfügbar unter <https://jamanetwork.com/collection.aspx?categoryid=6017>, zuletzt geprüft am 07.01.2016

- Junod, B; Kaplan, RM; Foucras, P; Dupagne, D; Nicot, P (2011): Evidence of overdiagnosis. In: *BMJ* 342:d3700
- Kalager, M; Adami, H-O; Bretthauer, M; Tamimi, RM (2012): Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program.[Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):158; PMID: 22473444]. In: *Annals of Internal Medicine* 156 (7):491–499
- Kaplan, HG; Malmgren, JA (2013): The breast cancer overdiagnosis conundrum: an oncologist's viewpoint. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (1):60–61
- Kellar, I; Mann, E; Kinmonth, AL; Prevost, AT; Sutton, S; Marteau, TM (2011): Can informed choice invitations lead to inequities in intentions to make lifestyle changes among participants in a primary care diabetes screening programme? Evidence from a randomized trial. In: *Public health* 125 (9):645–652
- Kerner, W; Brückel, J (2012): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 7 (S 02):S84-S87
- Khanam, MA; Qiu, C; Lindeboom, W; Streatfield, PK; Kabir, ZN; Wahlin, A (2011): The metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and impact on survival among older persons in rural Bangladesh. In: *PLoS ONE [Electronic Resource]* 6 (6):e20259
- Kirkham, N; Bury Y.; Thampy N.; Upadhye S. (2013): A structured approach to the diagnosis of borderline melanocytic skin lesions. In: *The Journal of Pathology* 231 (Supplement s1):27
- Klein, EA; Tangen, CM; Goodman, PJ; Lippman, SM; Thompson, IM (2005): Assessing benefit and risk in the prevention of prostate cancer: the prostate cancer prevention trial revisited. In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (30):7460–7466
- Klijs, B; Otto, SJ; Heine, RJ; van der Graaf, Y; Lous, JJ; de Koning, HJ (2012): Screening for type 2 diabetes in a high-risk population: study design and feasibility of a population-based randomized controlled trial. In: *BMC public health* 12:671
- Kmietowicz, Z (2013): Risk of overdiagnosis doesn't deter women from breast cancer screening, study finds. In: *BMJ* 346:f2621
- Koekkoek, PS; Ruis, C; van den Donk, M; Biessels, GJ; Gorter, KJ; Kappelle, LJ; Rutten, GEHM (2012): Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes - The ADDITION-Netherlands study: A cluster-randomized trial. In: *Journal of the neurological sciences* 314 (1-2):71–77
- Krogsbøll, LT; Jørgensen, KJ; Grønhøj Larsen, C; Gøtzsche, PC (2012): General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10)
- Kuznetsov, L; Griffin, SJ; Davies, MJ; Lauritzen, T; Khunti, K; Rutten, GEHM; Simmons, RK (2014): Diabetes-specific quality of life but not health status is independently associated with glycaemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the ADDITION-Europe trial cohort. In: *Diabetes research and clinical practice* 104 (2):281–287
- Lankisch, M; Füh, R; Gülker, H; Lapp, H; Bufe, A; Haastert, B; Martin, S; Rathmann, W (2008): Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. In: *Clinical research in cardiology* 97 (10):753–759

- Lansdorp-Vogelaar, I; Gulati, R; Mariotto, AB; Schechter, CB; de Carvalho, TM; Knudsen, AB; van Ravesteyn, NT; Heijnsdijk, EAM; Pabiniak, C; van Ballegooijen, M; Rutter, CM; Kuntz, KM; Feuer, EJ; Etzioni, R; de Koning, HJ; Zauber, AG; Mandelblatt, JS (2014): Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits.[Summary for patients in *Ann Intern Med.* 2014 Jul 15;161(2). doi: 10.7326/P14-9023; PMID: 25023262]. In: *Annals of Internal Medicine* 161 (2):104–112
- Lauritzen, T; Griffin, S; Borch-Johnsen, K; Wareham, NJ; Wolffenbuttel, BH; Rutten, GEHM (2000): The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 Suppl 3:S6-11
- Lauritzen, T; Sandbæk, A; Skriver, MV; Borch-Johnsen, K (2011): HbA1c and cardiovascular risk score identify people who may benefit from preventive interventions: a 7 year follow-up of a high-risk screening programme for diabetes in primary care (ADDITION), Denmark. In: *Diabetologia* 54 (6):1318–1326
- Lee, CS; Yang J.Y.; Kim H.-H.; Yang S.H.; Kim S.D.; Shin D.C.; Lim, YW (2011): Health risk assessment of aldehydes in the activities space of young children-focused on children's facilities and indoor playgrounds. In: *Epidemiology* 22 (1, January Supplement):S282
- Lee, S (2007): Is depression overdiagnosed: Global perspectives. In: *BMJ* 335 (7617):413–414
- Leite, SA; Anderson, RL; Kendall, DM; Monk, AM; Bergenstal, RM (2009): A1C predicts type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in a population at risk: the community diabetes prevention project. In: *Diabetology & metabolic syndrome* 1 (5)
- Lenhard, MJ; Maser, RE; Kolm, P; Healy, MJ; Seshadri, P (2013): Screening blood donors for diabetes: Analysis of use, accuracy, and cost. In: *Transfusion* 53 (11):2776–2781
- Leslie, T; Mikhail, A; Mayan, I; Anwar, M; Bakhtash, S; Nader, M; Chandler, C; Whitty, CJ; Rowland, M (2012): Overdiagnosis and mistreatment of malaria among febrile patients at primary healthcare level in Afghanistan: observational study. In: *BMJ* 345:e4389
- Li, J; Cone, JE; Kahn, AR; Brackbill, RM; Farfel, MR; Greene, CM; Hadler, JL; Stayner, LT; Stellman, SD (2012): Association between World Trade Center exposure and excess cancer risk. In: *JAMA* 308 (23):2479–2488
- Liebeschuetz, S; Bamber, S; Ewer, K; Deeks, J; Pathan, AA; Lalvani, A (2004): Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. In: *Lancet* 364 (9452):2196–2203
- Liede, A; Karlan, BY; Narod, SA (2004): Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. [Review] [71 refs]. In: *Journal of Clinical Oncology* 22 (4):735–742
- Lim, YW; Kim H.H.; Lee, CS; Yang S.H.; Kim S.D.; Jeon J.M.; Lee J.Y.; Sohn J.R.; Chang Y.S.; Shin D.C.; Yang J.Y. (2011): Child-specific health risk assessment of 25 indoor air pollutants in child-care facilities and indoor playgrounds 22 (1, January Supplement 2011):S277

- Linos, E; Schroeder, SA; Chren, MM (2014): Potential overdiagnosis of basal cell carcinoma in older patients with limited life expectancy. In: *JAMA* 312 (10):997–998
- Llewelyn, H (2012): Evidenced based practice should reduce overdiagnosis and overtreatment. In: *BMJ* 344:e4296
- Lobo, RA; Davis, SR; De,Villiers,T.J.; Gompel, A; Henderson, VW; Hodis, HN; Lumsden, MA; Mack, WJ; Shapiro, S; Baber, RJ (2014): Prevention of diseases after menopause. In: *Climacteric* 17 (5):540–556
- Long, GH; Cooper, AJM; Wareham, NJ; Griffin, SJ; Simmons, RK (2014): Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study. In: *Diabetes care* 37 (6):1712–1720
- Looijenga, LH (2009): Human testicular (non)seminomatous germ cell tumours: the clinical implications of recent pathobiological insights. [Review] [200 refs]. In: *Journal of Pathology* 218 (2):146–162
- Lumbreras, B; Donat, L; Hernández-Aguado, I (2010): Incidental findings in imaging diagnostic tests: a systematic review. In: *The British journal of radiology* 83 (988):276–289
- Lu-Yao, GL; Albertsen, PC; Moore, DF; Shih, W; Lin, Y; DiPaola, RS; Barry, MJ; Zietman, A; O'Leary, M; Walker-Corkery, E; Yao, SL (2009): Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. In: *JAMA* 302 (11):1202–1209
- Mahon J (2013): A single screening for type 2 diabetes in high-risk adults did not reduce mortality over 10 years. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (2):JC4
- Maindal, HT; Carlsen, AH; Lauritzen, T; Sandbæk, A; Simmons, RK (2014): Effect of a participant-driven health education programme in primary care for people with hyperglycaemia detected by screening: 3-year results from the Ready to Act randomized controlled trial (nested within the ADDITION-Denmark study). In: *Diabetic Medicine* 31 (8):976–986
- Maindal, HT; Toft, U; Lauritzen, T; Sandbæk, A (2013): Three-year effects on dietary quality of health education: a randomized controlled trial of people with screen-detected dysglycaemia (The ADDITION study, Denmark). In: *European Journal of Public Health* 23 (3):393–398
- Maisonneuve, P; Veronesi, G; Bertolotti, R (2013): Estimating overdiagnosis of lung cancer--reply. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (8):635–636
- Makusidi, MA; Liman, HM; Yakubu, A; Isah, MD; Jega, RM; Adamu, H; Chijioke, A (2013): Prevalence of non-communicable diseases and its awareness among inhabitants of Sokoto metropolis: outcome of a screening program for hypertension, obesity, diabetes mellitus and overt proteinuria. In: *Arab journal of nephrology and transplantation* 6 (3):189–191
- Malila, N; Oivanen, T; Malminiemi, O; Hakama, M (2008): Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. In: *BMJ* 337:a2261

- Mandelblatt, JS; Cronin, KA; Bailey, S; Berry, DA; de Koning, HJ; Draisma, G; Huang, H; Lee, SJ; Munsell, M; Plevritis, SK; Ravdin, P; Schechter, CB; Sigal, B; Stoto, MA; Stout, NK; van Ravesteyn, NT; Venier, J; Zelen, M; Feuer, EJ; for the Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) (2009): Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms.[Erratum appears in *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):136]. In: *Annals of Internal Medicine* 151 (10):738–747
- Mann, E; Prevost, AT; Griffin, S; Kellar, I; Sutton, S; Parker, M; Sanderson, S; Kinmonth, AL; Marteau, TM (2009): Impact of an informed choice invitation on uptake of screening for diabetes in primary care (DICISION): trial protocol. In: *BMC public health* 9:63
- Manning, CL (2007): Is depression overdiagnosed: Walking the Black Dog. In: *BMJ* 335 (7617):413
- McCartney, M; Treadwell, J (2014): The RCGP's new standing group on overdiagnosis. In: *BMJ* 349:g4454
- Miller, AB; Wall, C; Baines, CJ; Sun, P; To, T; Narod, SA (2014): Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. In: *BMJ* 348:g366
- Møller, H; Davies, E (2006): Over-diagnosis in breast cancer screening. In: *BMJ* 332 (7543):691–692
- Mooi, WJ (2013): Update on melanocytic tumours: The undiagnosable small lesion. In: *The Journal of Pathology* 231 (s1):11
- Moss, S (2005): Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. In: *Breast Cancer Res.* 7 (5):230–234
- Moynihan, R (2011): Overdiagnosis and the dangers of early detection. In: *BMJ* 342:d1140
- Moynihan, R (2013): Science of overdiagnosis to be served up with a good dose of humility. In: *BMJ* 347:f5157
- Moynihan, R; Cassels, A (2005): *Selling sickness. How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients.* New York, NY: Nation Books
- Moynihan, R; Doust, J; Henry, D (2012): Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. In: *BMJ* 344:e3502
- Murray, NJ; Abadi, S; Blair, A; Dunk, M; Sampson, MJ (2011): The importance of type 2 diabetes prevention: The Norfolk Diabetes Prevention Study. In: *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 11 (6):308–313
- Naucner, P; Ryd, W; Tornberg, S; Strand, A; Wadell, G; Elfgren, K; Radberg, T; Strander, B; Johansson, B; Forslund, O; Hansson, BG; Rylander, E; Dillner, J (2007): Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.[Erratum appears in *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1637 Note: Johansson, Bo [added]]. In: *New England Journal of Medicine* 357 (16):1589–1597

- Nelson, HD; Tyne, K; Naik, A; Bougatsos, C; Chan, BK; Humphrey, L; U.S., Preventive, Services, Task, Force (2009): Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. [Review] [67 refs]. In: *Annals of Internal Medicine* 151 (10):727–737
- Njor, SH; Olsen, AH; Blichert-Toft, M; Schwartz, W; Vejborg, I; Lynge, E (2013): Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population based cohort study. In: *BMJ* 346:f1064
- Nørgaard, C; Glud, M; Gniadecki, R (2011): Are all melanomas dangerous? In: *Acta Derm. Venereol.* 91 (5):499–503
- Oberlinner, C; Neumann, SM; Ott, MG; Zober, A (2008): Screening for pre-diabetes and diabetes in the workplace. In: *Occupational Medicine (Oxford)* 58 (1):41–45
- Oliver, R (2012): Meta-analysis of impact of circumcision and vitamin D on occurrence of prostate cancer: Could they act by suppressing anaerobes colonizing areas of prostatic proliferative inflammatory atrophy? In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (suppl 5; abstr 259)
- Ozanne, E; Drohan, B; Hughes, KS (2013): Breast cancer risk assessment: How risk models can "overdiagnose" risk. In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl 31; abstr 184)
- Pace, LE; Keating, NL (2014): A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. [Review]. In: *JAMA* 311 (13):1327–1335
- Paci, E; Duffy, S (2005): Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening. In: *Breast Cancer Res.* 7 (6):266–270
- Paddison, CAM; Eborall, HC; Sutton, S; French, DP; Vasconcelos, J; Toby, Prevost, A.; Kinmonth, A-L; Griffin, SJ (2009): Are people with negative diabetes screening tests falsely reassured? Parallel group cohort study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. In: *BMJ* 339:b4535
- Park, P; Simmons, RK; Prevost, AT; Griffin, SJ (2008): Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. In: *BMC public health* 8 (350)
- Parker, G (2007): Is depression overdiagnosed? Yes. In: *BMJ* 335 (7615):328
- Pharoah, PD; Sewell, B; Fitzsimmons, D; Bennett, HS; Pashayan, N (2013): Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. [Erratum appears in *BMJ*. 2013;346:f3822]. In: *BMJ* 346:f2618
- Qaseem, A; Humphrey, LL; Harris, R; Starkey, M; Denberg, TD (2014): Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. [Review]. In: *Annals of Internal Medicine* 161 (1):67–72
- Quinn, AM; Blackhall F.; Danson S.; Wilson G.; Brierley J.; White E.; Keeling C.; Clamp A.; Ashcroft L.; Hasleton P.S. (2011): Extrapulmonary small cell carcinoma: A clinicopathological study with identification of diagnostic mimics. In: *The Journal of Pathology* 224 (S2):S15
- Rahman, M; Simmons, RK; Harding, A-H; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2008): A simple risk score identifies individuals at high risk of developing Type 2 diabetes: a prospective cohort study. In: *Family Practice* 25 (3):191–196

- Rahman, M; Simmons, RK; Hennings, SH; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012a): Effect of screening for Type 2 diabetes on population-level self-rated health outcomes and measures of cardiovascular risk: 13-year follow-up of the Ely cohort. In: *Diabetic Medicine* 29 (7):886–892
- Rahman, M; Simmons, RK; Hennings, SH; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012b): How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort. In: *Diabetologia* 55 (6):1651–1659
- Rasmussen, SS; Glumer, C; Sandbæk, A; Lauritzen, T; Borch-Johnsen, K (2008a): Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. In: *Diabetologia* 51 (2):249–257
- Rasmussen, SS; Glumer, C; Sandbæk, A; Lauritzen, T; Borch-Johnsen, K (2008b): General effect on high-risk persons when general practitioners are trained in intensive treatment of type 2 diabetes. In: *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 26 (3):166–173
- Reid, DD; Brett, GZ; Hamilton, PJ; Jarrett, RJ; Keen, H; Rose, G (1974): Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male Civil Servants. A study of screening and intervention. In: *Lancet* 303 (7856):469–473
- Reyburn, H; Mbakilwa, H; Mwangi, R; Mwerinde, O; Olomi, R; Drakeley, C; Whitty, CJ (2007): Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial. In: *BMJ* 334 (7590):403
- Reyburn, H; Mbatia, R; Drakeley, C; Carneiro, I; Mwakasungula, E; Mwerinde, O; Saganda, K; Shao, J; Kitua, A; Olomi, R; Greenwood, BM; Whitty, CJ (2004): Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. In: *BMJ* 329 (7476):1212
- Richardson, B (2014): Clinical examination is essential to reduce overdiagnosis and overtreatment. In: *BMJ* 348:g2920
- Robert Koch-Institut (Hg.) (2015): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin
- Romon, I; Rey, G; Mandereau-Bruno, L; Weill, A; Jouglu, E; Eschwege, E; Simon, D; Druet, C; Fagot-Campagna, A (2014): The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes-the 2001-2006 ENTRED cohort. In: *Diabetic Medicine* 31 (8):946–953
- Ronco, G; Giorgi-Rossi, P; Carozzi, F; Confortini, M; Dalla Palma, P; Del Mistro, A; Ghiringhello, B; Girlando, S; Gillio-Tos, A; De Marco, L; Naldoni, C; Pierotti, P; Rizzolo, R; Schincaglia, P; Zorzi, M; Zappa, M; Segnan, N; Cuzick, J; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group (2010): Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. In: *Lancet Oncology* 11 (3):249–257

- Ronco, G; Giorgi-Rossi, P; Carozzi, F; Dalla Palma, P; Del Mistro, A; De Marco, L; De Lillo, M; Naldoni, C; Pierotti, P; Rizzolo, R; Segnan, N; Schincaglia, P; Zorzi, M; Confortini, M; Cuzick, J; New,Technologies,for,Cervical,Cancer,screening,Working,Group (2006): Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. In: *Lancet Oncology* 7 (7):547–555
- Roy, PM; Meyer, G; Vielle, B; Le,Gall,C; Verschuren, F; Carpentier, F; Leveau, P; Furber, A; EMDEPU,Study,Group (2006): Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2006 Feb 7;144(3):l24; PMID: 16461957]. In: *Annals of Internal Medicine* 144 (3):157–164
- Rubak, S; Sandbæk, A; Lauritzen, T; Borch-Johnsen, K; Christensen, B (2011): Effect of "motivational interviewing" on quality of care measures in screen detected type 2 diabetes patients: a one-year follow-up of an RCT, ADDITION Denmark. In: *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 29 (2):92–98
- Rubin, RR; Fujimoto, WY; Marrero, DG; Brenneman, T; Charleston, JB; Edelstein, SL; Fisher, EB; Jordan, R; Knowler, WC; Lichterman, LC; Prince, M; Rowe, PM; DPP,Research,Group (2002): The Diabetes Prevention Program: recruitment methods and results. In: *Controlled Clinical Trials* 23 (2):157–171
- Salmon, I (2011): Diagnostic dilemmas in thyroid pathology. In: *The Journal of Pathology* 224 (S2):S10
- Sandbæk, A; Griffin, SJ; Rutten, GEHM; Davies, M; Stolk, R; Khunti, K; Borch-Johnsen, K; Wareham, NJ; Lauritzen, T (2008): Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study. In: *Diabetologia* 51 (7):1127–1134
- Sandbæk, A; Griffin, SJ; Sharp, SJ; Simmons, RK; Borch-Johnsen, K; Rutten, GEHM; van den Donk, M; Wareham, NJ; Lauritzen, T; Davies, MJ; Khunti, K (2014): Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. In: *Diabetes care* 37 (7):2015–2023
- Sargeant, LA; Simmons, RK; Barling, RS; Butler, R; Williams, KM; Prevost, AT; Kinmonth, AL; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2010): Who attends a UK diabetes screening programme? Findings from the ADDITION-Cambridge study. In: *Diabetic Medicine* 27 (9):995–1003
- Schrading, S; Wardelmann E.; Kuhn W.; Schild H.H.; Kuhl C.K. (2010): Method of detection of DCIS to predict HER2 overexpression. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (15s, suppl; abstr 1557)
- Schröder, FH; Hugosson, J; Roobol, MJ; Tammela, TL; Ciatto, S; Nelen, V; Kwiatkowski, M; Lujan, M; Lilja, H; Zappa, M; Denis, LJ; Recker, F; Berenguer, A; Maattanen, L; Bangma, CH; Aus, G; Villers, A; Rebillard, X; van,der,Kwast,T; Blijenberg, BG; Moss, SM; de Koning, HJ; Auvinen, A; ERSPC, I (2009): Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. In: *New England Journal of Medicine* 360 (13):1320–1328
- Schwartz, LM; Woloshin, S; Fowler, FJ, Jr.; Welch, HG (2004): Enthusiasm for cancer screening in the United States. In: *JAMA* 291 (1):71–78

- Seigneurin, A; Francois, O; Labarere, J; Oudeville, P; Monlong, J; Colonna, M (2011): Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. In: *BMJ* 343:d7017
- Selph, S; Dana, T; Bougatsos, C; Blazina, I; Patel, H; Chou, R (2015): Screening for Abnormal Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ Publication No. 13-05190-EF-1). Rockville, MD (Evidence Synthesis, 117)
- Setton, E; Demers P.; Hystad P.; Cervantes-Larios A.; Cheasley R.; Chiarello S.; Poplawski K. (2011): Carex Canada-development of a national environmental carcinogen exposure surveillance tool. In: *Epidemiology* 22 (1):S151-S152
- Simmons, RK; Echouffo-Tcheugui, JB; Sharp, SJ; La Sargeant; Williams, KM; Prevost, AT; Kinmonth, A-L; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012a): Effect of screening for type 2 diabetes on population mortality over ten years: the ADDITION-Cambridge cluster-randomised controlled trial. In: *Diabetologia* 55 (Suppl1):S81-S82
- Simmons, RK; Echouffo-Tcheugui, JB; Sharp, SJ; Sargeant, LA; Williams, KM; Prevost, AT; Kinmonth, AL; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012b): Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. In: *Lancet* 380 (9855):1741–1748
- Simmons, RK; Rahman, M; Jakes, RW; Yuyun, MF; Niggebrugge, AR; Hennings, SH; Williams, DR; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2011a): Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. In: *Diabetologia* 54 (2):312–319
- Simmons, RK; Sharp, SJ; Sandbæk, A; Borch-Johnsen, K; Davies, M; Khunti, K; Lauritzen, T; Rutten, GEHM; van den Donk, M; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2011b): An examination of multiple cardiovascular endpoints in individuals with screen-detected type 2 diabetes in the ADDITION-Europe trial: Intervention effects and methodological insights. In: *Diabetologia* 54 (Suppl1):S7
- Simmons, RK; Sharp, SJ; Sandbæk, A; Borch-Johnsen, K; Davies, MJ; Khunti, K; Lauritzen, T; Rutten, GEHM; van den Donk, M; Wareham, NJ; Griffin, SJ (2012c): Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. In: *Diabetic Medicine* 29 (11):e409–e416
- Simons, LA; Jones, AS (1978): Coronary risk factor screening and long term follow up: Year 1 of the Sydney coronary heart disease prevention programme. In: *Medical journal of Australia* 2 (10):455–458
- Slomski, A (2014): Lung cancers overdiagnosed with low-dose CT. In: *JAMA* 311 (4):349
- Sobel, JD (2007): Vulvovaginal candidosis. [Review] [142 refs]. In: *Lancet* 369 (9577):1961–1971
- Stoop, H; Honecker, F; van de Geijn, GJ; Gillis, AJ; Cools, MC; de Boer, M; Bokemeyer, C; Wolffenbuttel, KP; Drop, SL; de Krijger, RR; Dennis, N; Summersgill, B; McIntyre, A; Shipley, J; Oosterhuis, JW; Looijenga, LH (2008): Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. In: *Journal of Pathology* 216 (1):43–54

- Strauss, GM (2013): U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendations on PSA screening (PSAS) for prostate cancer (PC): Are they justified? In: *Journal of Clinical Oncology* 31 (suppl; abstr e12535)
- Suhrke, P; Mæhlen, J; Schlichting, E; Jørgensen, KJ; Gøtzsche, PC; Zahl, P-H (2011a): Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. In: *BMJ* 343:d4692
- Suhrke, P; Mæhlen, J; Schlichting E.; Zahl, P-H (2011b): Mammography screening and surgical breast cancer treatment in Norway. In: *Journal of Clinical Oncology* 29 (27_suppl):177
- Tabaei, BP; Burke, R; Constance, A; Hare, J; May-Aldrich, G; Parker, SA; Scott, A; Stys, A; Chickering, J; Herman, WH (2003): Community-based screening for diabetes in Michigan. In: *Diabetes care* 26 (3):668–670
- Tamayo, T; Brinks, R; Hoyer, A; Kuß, O; Rathmann, W (2016): Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. Auswertung von 65 Millionen Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2009 und 2010. In: *Dtsch Arztebl Int* 2016 113 (11):177–182, zuletzt geprüft am 22.03.2016
- Tammemagi, MC; Lam, S (2014): Screening for lung cancer using low dose computed tomography. [Review]. In: *BMJ* 348:g2253
- Tandon, S; Wackers, FJ; Inzucchi, SE; Bansal, S; Staib, LH; Chyun, DA; Davey, JA; Young, LH (2012): Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. In: *Diabetes & vascular disease research* 9 (2):124–130
- The BMJ: Too much medicine. Online verfügbar unter <http://www.bmj.com/too-much-medicine>, zuletzt geprüft am 07.01.2016
- The Diabetes Prevention Program Research Group (2005): Strategies to identify adults at high risk for type 2 diabetes: the Diabetes Prevention Program. In: *Diabetes care* 28 (1):138–144
- Thiagarajan Srinivasan, B; Webb, DR; Campbell, SJ; Barnett, JM; Farooqi, A; Davies, MJ; Khunti, K (2009): Baseline characteristics of ADDITION Leicester: A RCT of multifactorial cardiovascular risk intervention of screen-detected Type 2 diabetes (T2D). In: *Diabetic Medicine* 26 (Issue Supplement s1):2–3
- Thomson Reuters (2014a): JCR-Web 4.5 Journal Summary List. Journals from subject categorie MEDICINE, GENERAL & INTERNAL. Online verfügbar unter http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR?RQ=LIST_SUMMARY_JOURNAL, zuletzt geprüft am 11.10.2014
- Thomson Reuters (2014b): JCR-Web 4.5 Journal Summary List. Journals from subject categorie ONCOLOGY. Online verfügbar unter <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR>, zuletzt geprüft am 11.10.2014
- Thomson Reuters (2014c): JCR-Web 4.5 Journal Summary List. Journals from subject categorie PATHOLOGY. Online verfügbar unter <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR>, zuletzt geprüft am 11.10.2014

- Thomson Reuters (2014d): JCR-Web 4.5 Journal Summary List. Journals from subject categorie PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH. Online verfügbar unter <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR>, zuletzt geprüft am 11.10.2014
- Tombal, B; Andriole G.L.; Smets L.; Stoevelaar H. (2012): Impact of PCA3 on the number of repeat prostate biopsies and sensitivity to detect high-grade cancer in the placebo cohort of the REDUCE study. In: *Journal of Clinical Oncology* 30 (suppl 5; abstr 111)
- Treadwell, JS (2013): GPs--do you want to join the debate on overdiagnosis? In: *BMJ* 346:f1728
- Vaccarella, S; Franceschi, S; Bray, F; Wild, CP; Plummer, M; Dal Maso, L (2016): Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. In: *The New England journal of medicine* 375 (7):614–617
- Valentine, NA; Alhawassi, TM; Roberts, GW; Vora, PP; Stranks, SN; Doogue, MP (2011): Detecting undiagnosed diabetes using glycated haemoglobin: An automated screening test in hospitalised patients. In: *Medical journal of Australia* 194 (4):160–164
- van den Donk, M; Griffin, SJ; Stellato, RK; Simmons, RK; Sandbæk, A; Lauritzen, T; Khunti, K; Davies, MJ; Borch-Johnsen, K; Wareham, NJ; Rutten, GEHM (2013): Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes mellitus patients (ADDITION-Europe): A cluster-randomised trial. In: *Diabetologia* 56 (11):2367–2377
- van den Donk, M; Sandbæk, A; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Simmons, RK; Wareham, NJ; Griffin, SJ; Davies, MJ; Khunti, K; Rutten, GEHM (2009): Population-based screening for type 2 diabetes in Denmark, the Netherlands and the United Kingdom: uptake and prevalence in the ADDITION study. In: *Diabetologia* 52 (1 Supplement):S330
- van den Donk, M; Sandbæk, A; Borch-Johnsen, K; Lauritzen, T; Simmons, RK; Wareham, NJ; Griffin, SJ; Davies, MJ; Khunti, K; Rutten, GEHM (2011): Screening for type 2 diabetes. Lessons from the ADDITION-Europe study. In: *Diabetic Medicine* 28 (11):1416–1424
- Varma, M; Shah, V (2012): Potential sources of overdiagnosis in histopathology. In: *BMJ* 345:e5722
- Veronesi, G; Bellomi M.; Maisonneuve, P; Pelosi G.; Casiraghi M.; Rampinelli C.; Spaggiari L. (2010): Assessment of overdiagnosis in CT screening for lung cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 28 (no. 15_suppl):1516
- Veronesi, G; Maisonneuve, P; Bellomi, M; Rampinelli, C; Durli, I; Bertolotti, R; Spaggiari, L (2012): Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. In: *Annals of Internal Medicine* 157 (11):776–784
- Vohra, P (2014): India should worry about underdiagnosis and overdiagnosis of coeliac disease. In: *BMJ* 348:g2046
- Waller, J; Douglas, E; Whitaker, KL; Wardle, J (2013): Women's responses to information about overdiagnosis in the UK breast cancer screening programme: a qualitative study. In: *BMJ Open* 3 (4):e002703
- Walter, LC; Schonberg, MA (2014): Screening mammography in older women: a review. [Review]. In: *JAMA* 311 (13):1336–1347

- Waugh, NR; Shyangdan, D; Taylor-Phillips, S; Suri, G; Hall, B (2013): Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 17 (35):1–90
- Webb, DR; Gray, LJ; Khunti, K; Srinivasan, B; Taub, N; Campbell, S; Barnett, J; Farooqi, A; Echouffo-Tcheugui, JB; Griffin, SJ; Wareham, NJ; Davies, MJ (2011): Screening for diabetes using an oral glucose tolerance test within a western multi-ethnic population identifies modifiable cardiovascular risk: The ADDITION-Leicester study. In: *Diabetologia* 54 (9):2237–2246
- Webb, DR; Khunti, K; Gray, LJ; Srinivasan, BT; Farooqi, A; Wareham, NJ; Griffin, SC; Davies, MJ (2012): Intensive multifactorial intervention improves modelled coronary heart disease risk in screen-detected Type 2 diabetes mellitus: a cluster randomized controlled trial. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 29 (4):531–540
- Webb, DR; Khunti, K; Srinivasan, B; Gray, LJ; Taub, N; Campbell, S; Barnett, J; Henson, J; Hiles, S; Farooqi, A; Griffin, SJ; Wareham, NJ; Davies, MJ (2010): Rationale and design of the ADDITION-Leicester study, a systematic screening programme and randomised controlled trial of multi-factorial cardiovascular risk intervention in people with type 2 diabetes mellitus detected by screening. In: *Trials [Electronic Resource]* 11:16
- Welch, HG (2006): *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why.* Berkeley, Calif., London: University of California Press
- Welch, HG (2009): Overdiagnosis and mammography screening. In: *BMJ* 339:b1425
- Welch, HG; Black, WC (2010): Overdiagnosis in cancer. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 102 (9):605–613
- Welch, HG; Schwartz, LM; Woloshin, S (2011): *Overdiagnosed. Making people sick in the pursuit of health.* Boston, Mass.: Beacon Press
- Welch, HG; Woloshin, S; Schwartz, LM (2005): Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. In: *BMJ* 331 (7515):481
- Weymayr, C (2016): Krebsfrüherkennung: Vom Insistieren zum Informieren. In: *Dtsch Arztebl International* 113 (7):A276-A280
- Whiting, P; Harbord, R; Main, C; Deeks, JJ; Filippini, G; Egger, M; Sterne, JA (2006): Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. [Review] [30 refs]. In: *BMJ* 332 (7546):875–884
- Willems, JI; Otto, SJ; Klijs, B; de Koning, HJ (2014): Screening for type 2 diabetes in a high-risk population: effects of a negative screening test after 4 years follow-up. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 47 (1):102–110
- Young, RH (2005): Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. [Review] [69 refs]. In: *Modern Pathology* 18:S81-98
- Young, RP; Hopkins, RJ (2013): Estimating overdiagnosis of lung cancer. In: *Annals of Internal Medicine* 158 (8):635
- Yudkin, JS (2016): "Prediabetes": Are There Problems With This Label? Yes, the Label Creates Further Problems! In: *Diabetes care* 39 (8):1468–1471

- Zackrisson, S; Andersson, I; Janzon, L; Manjer, J; Garne, JP (2006): Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. In: *BMJ* 332 (7543):689–692
- Zahl, P-H (2012): Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening. In: *Annals of Internal Medicine* 157 (3):220–221
- Zahl, P-H; Jørgensen, KJ; Mæhlen, J; Gøtzsche, PC (2008): Biases in estimates of overdiagnosis due to mammography screening. In: *Lancet Oncology* 9 (3):199–201
- Zahl, P-H; Mæhlen, J (2006): Ramifications of screening for breast cancer: definition of overdiagnosis is confusing in follow-up of Malmö trial. In: *BMJ* 332 (7543):727–728
- Zahl, P-H; Mæhlen, J (2011): Mortality reduction in the Swedish mammography screening program. In: *Journal of Clinical Oncology* 29 (27_suppl):29
- Zahl, P-H; Strand, BH; Mæhlen, J (2004): Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. In: *BMJ* 328 (7445):921–924

14. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Scherer und Frau Dr. Lühmann für ihre Hilfe und Betreuung bei dem Weg von der ersten Fragestellung bis zur endgültigen Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch meiner ganzen Familie und meinen Freunden, die immer wieder dabei geholfen haben, das eine oder andere Motivationstief zu überwinden und meinen Weg weiterzugehen.

15. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

16. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: