

## Brustkrebs-Screening in der Schweiz

Expertenbericht\* von Dr. Chris J.M. de Wolf  
Berater für Fragen des öffentlichen Gesundheitswesens für das European Breast Cancer Network (EBCN)

ADSAN: Agence pour le développement et évaluation des politiques de santé

\* erstellt im Auftrag der Krebsliga Schweiz

### Zusammenfassung

Infolge des zunehmenden Alters der Gesamtbevölkerung nimmt die Inzidenz von Krebserkrankungen weltweit zu. In Europa ist Brustkrebs nach Dickdarmkrebs die zweithäufigste Krebsform. Primärer, nicht metastasierter Brustkrebs ist keine tödliche Erkrankung. Entwickeln sich jedoch Fernmetastasen, so beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung noch zwei Jahre. Ein Screening ermöglicht die Erkennung von Brustkrebs in früheren Stadien, in denen sich häufig noch keine Metastasen gebildet haben. Bei Brustkrebs in frühen Stadien sind die Prognosen für das langfristige Überleben und die Lebensqualität viel besser.

Viele Länder haben bereits ein systematisches Brustkrebs-Screening auf nationaler oder regionaler Ebene eingeführt. Diese Entwicklung wurde durch die Resolution des Europäischen Parlaments gefördert, welche die EU-Mitgliedstaaten dazu auffordert, allen Frauen der entsprechenden Altersgruppe den Zugang zu einem Mammographie-Screening zu ermöglichen. Im Jahr 2001 zog ein Cochrane-Review die Validität von Screening-Studien in Zweifel. Diese Behauptung wurde ein Jahr später von der internationalen Wissenschaftsgemeinschaft jedoch wieder verworfen. Die Mortalitätsrate aufgrund von Brustkrebs hat sich in Ländern mit langjährigen systematischen Mammographie-Screenings deutlich gesenkt; dies belegt, dass die angestrebte und durch Studien belegte Reduktion der Mortalität im Rahmen der Routineversorgung möglich ist.

Jede Intervention im Gesundheitswesen hat unerwünschte Nebenwirkungen. Die am häufigsten beobachteten negativen Effekte beim Mammographie-Screening sind falsch-positive Ergebnisse, nicht erkannte Tumore, Strahlendosis, zu häufige Diagnosen und psychische Nebenwirkungen wie Ängste. Mit Hilfe eines hochstehenden Qualitätssicherungsprogramms können diese negativen Wirkungen minimiert, nicht jedoch vollkommen eliminiert werden.

Brustkrebs ist in der Schweiz die Ursache für 8'510 potentiell verlorene Lebensjahre in der Altersgruppe bis 70 Jahre. Dies ist der höchste Wert aller Mortalitätsursachen. Die meisten dieser durch Brustkrebs verlorenen Lebensjahre – im Durchschnitt 18.8 Jahre pro Patientin – betreffen die Altersgruppe zwischen 50 und 69. In dieser Altersgruppe treten 36% aller durch Brustkrebs verursachten Todesfälle auf. Könnte man die Brustkrebs-Mortalität in dieser Altersgruppe um 25% senken, würden dadurch 120 Frauen pro Jahr gerettet.

Die internationale Literatur zeigt, dass das Mammographie-Screening im Vergleich zu anderen Massnahmen im Gesundheitswesen bezüglich der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr günstig abschneidet. Die Kosten für ein nationales Screening-Programm werden auf 50 Mio. CHF pro Jahr geschätzt, was 1‰ der Gesamtkosten des Gesundheitswesens entspricht. Ein nationales Screening-Programm könnte die absolute Mortalität der Frauen um 0.5% reduzieren. In der heutigen medizinischen Versorgung hat keine andere Intervention einen derart hohen potentiellen Nutzen für die Gesundheit.

## Einleitung

Die Schweizer Akteure im Gesundheitswesen, Politiker und Gesundheitsdienstleister finden bei der Frage über Nutzen und Kosteneffektivität des Brustkrebs-Screenings zu keinem allgemeinen Konsens. Nahezu alle Kantone in der Westschweiz haben sich dazu entschlossen, ihrer weiblichen Bevölkerung zwischen 50 und 69 ein qualitativ hochstehendes Brustkrebs-Screening anzubieten. Im Unterschied dazu wurde im deutschsprachigen Landesteil bisher keine Einigung zwischen den verschiedenen Parteien erzielt.

Der vorliegende Bericht gibt einen Überblick über die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet des Brustkrebs-Screenings weltweit und legt Argumente dar, die dazu führen sollen, die zunehmend isolierte Position der deutschsprachigen Schweiz in diesem Bereich zu überdenken.

### **Biologische Aspekte zum Brustkrebs, die für Screening-Programme von Bedeutung sind**

Man muss den biologischen Entstehungsmechanismus von Brustkrebs kennen, um zu verstehen, welche Bedeutung die Früherkennung dieser Erkrankung hat. Krebs ist ein Sammelbegriff für ein unkontrolliertes, krankhaftes Zellwachstum. Die spezifische Bezeichnung einer Krebserkrankung leitet sich aus ihrem anatomischen Entstehungsort ab. Infolge der zunehmenden Lebenserwartung steigt die Inzidenz von Krebserkrankungen weltweit an. Die meisten Krebserkrankungen stehen in einer Beziehung zum Alter und zum Altern einer Population. Aus diesem Grund steht Krebs nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen nun an zweiter Stelle der häufigsten Todesursachen.

Ein Tumor wird allgemein als gestörtes Zellwachstum mit komplexen und im Wesentlichen genetisch gesteuerten biochemischen Mechanismen definiert. Ein solider Tumor besteht aus einigen normalen Gewebszellen und Krebszellen. Letztere stammen von einer Gewebszelle ab, in der durch eine maligne Veränderung ein Wachstumsprozess ausgelöst wurde. Auf Zellebene kann das exponentielle Tumorstadium mit Hilfe der Gleichung  $2^n$  berechnet werden, wobei  $n$  die Anzahl der Verdopplungen ist, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums stattgefunden haben. Dennoch gehen diese mathematischen Vorausberechnungen des exponentiellen Wachstums nicht ins Unendliche. Der Verlauf des frühen Wachstumsstadiums eines soliden Tumors hängt davon ab, wie weit zugeführte Nährstoffe in den Tumor diffundieren können. In einem späteren Stadium wird das Wachstum durch die Neovaskularisation im Tumorgewebe reguliert. Somit hängt das Wachstum solider Tumorarten wie Brustkrebs von externen Faktoren wie Vaskularisation, Apoptose, Freisetzung von Wachstumsfaktoren, der Verfügbarkeit von Nährstoffen und Sauerstoff und der Dichte des umgebenden Tumorgewebes ab<sup>1 2 3</sup>.

Die Organisation eines soliden Tumors ist abhängig von seiner Neovaskularisation. Den äusseren Zellen des Tumors werden durch Diffusion genügend Nährstoffe zugeführt, damit sie ihr exponentielles Wachstum fortsetzen können. Im Innern des Tumors ist die Konkurrenz um die Nährstoffe aber grösser. Es kommt zu Zelltod und Nekrosen und Zellen oder Zellgruppen können sich vom umgebenden Gewebe lösen. Diese isolierten Zellen oder Zellgruppen können über das Lymphsystem auswandern und Fernmetastasen bilden.

Ein nicht metastasierter primärer Brustkrebs ist keine tödliche Erkrankung. Bilden sich aber Metastasen, die im Filtersystem des Blutkreislaufs hängen bleiben (Leber, Knochenmark, Lungen und Gehirn), so finden sie ein Nährstoffangebot vor, durch das sie ihre Wachstumsfähigkeit wieder erlangen und daraufhin die vitalen Funktionen des Organismus beeinträchtigen.

Das Risiko der Metastasierung eines Mammakarzinoms nimmt während der entscheidenden Wachstumsphase zwischen 0.5 und 2 cm aufgrund von Wachstumsstörungen, Nährstoffmangel, Nekrose und der Ablösung von Zellen drastisch zu. Brustkrebs wird auf der Grundlage der Kriterien Invasion, Grösse, Befall von Lymphknoten und Fernmetastasierung in vier Stadien eingeteilt (T1-T4). Das Erkennen und Entfernen von Krebsgeschwüren in einem frühen Stadium ist die beste Strategie/Therapie zur Vorbeugung von Metastasen. Werden Fernmetastasen diagnostiziert, so beträgt die Lebenserwartung im Durchschnitt noch zwei Jahre.

---

<sup>1</sup> Byrne HM. The effect of time delays on the dynamics of a vascular tumor growth. *Math Biosci* 1997; 144: 83-117.

<sup>2</sup> Byrne HM, Chaplain MA. Growth of non necrotic tumors in the presence and absence of inhibitors. *Math Biosci* 1995; 130: 151-181.

<sup>3</sup> Wasserman R, Acharya R. A patient-specific in vivo tumor model. *Math Biosci* 1996; 136: 111-140.

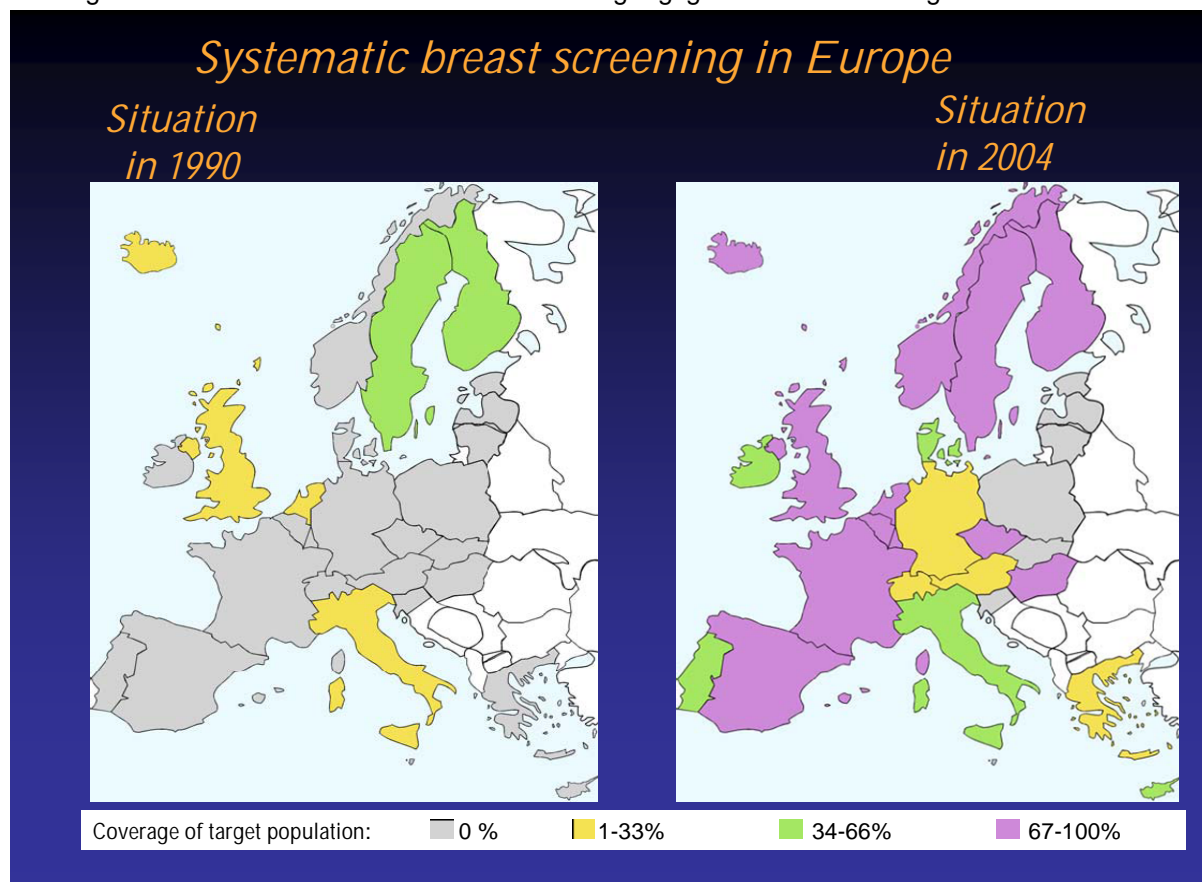
Eine Änderung der Mengenverteilung der vier Stadien wird als „Stage Shifting“ bezeichnet. Ein *stage shift* von Tumoren in frühere Stadien ist in vielen bestehenden Screening-Programmen für Brustkrebs zu beobachten. Über den Vorteil des *stage shift* hinaus scheint es, dass Patientinnen, deren Brustkrebs durch eine Screening-Mammographie entdeckt wurde, im Vergleich zu Patientinnen, deren Brustkrebs anders diagnostiziert wurde, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Überlebensrate haben. Die Diagnosemethode scheint ein wichtiger Prognosefaktor zu sein. Der *stage shift* und die Diagnosemethode ergeben bessere Behandlungsergebnisse mit weniger verstümmelnden operativen Eingriffen<sup>4 5</sup>.

### Nationale Politik auf der Basis wissenschaftlicher Evidenz

Die Senkung der Sterblichkeitsrate von Brustkrebs durch Mammographie-Screening wurde in 7 randomisierten kontrollierten Studien in Schweden, Grossbritannien, Kanada und den USA und mit mehreren Fallkontrollstudien umfassend untersucht. Diese Studien haben eindeutig nachgewiesen, dass die Brustkrebsmortalität durch ein Screening-Angebot signifikant und wesentlich gesenkt werden kann. Methodik und Qualität der verschiedenen Programme sind ausführlich dokumentiert. Basierend auf den Resultaten dieser Studien haben zahlreiche Länder nationale Screening-Programme für Brustkrebs gestartet.

In den vergangenen 15 Jahren beschlossen verschiedene europäische Länder die Einführung landesweiter Mammographie-Screening-Programme (Belgien, Luxemburg, Frankreich, Spanien, Irland, Norwegen, Ungarn, Tschechische Republik und Deutschland). Damit folgten sie dem Beispiel der Niederlande, von Grossbritannien, Finnland, Schweden und Island. Breit angelegte Programme auf regionaler Ebene gibt es in Portugal, Italien und Dänemark. In Griechenland und Österreich laufen jeweils zwei Pilotprojekte. Mit anderen Worten: Im Jahr 2005 verfügten alle alten Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) über landesweite oder zumindest mehrere regionale Screening-Programme.

Die folgenden Karten veranschaulichen den Versorgungsgrad der Bevölkerung.



Karte: EBCN Netzwerk

<sup>4</sup> Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1149-57.

<sup>5</sup> Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Aug 17;97(16):1195-203.

Im Juni 2003 verabschiedete das Europäische Parlament eine wichtige Resolution zum Thema Brustkrebs in der EU (P5\_TA(2003)0270). Dieser Beschluss fordert, dass jede Frau in Europa unabhängig von Wohnort, sozialer Stellung und Bildung Zugang zu qualitativ hochwertiger Früherkennung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge haben muss. Überdies legt die Resolution auf der Grundlage entsprechender EU-Leitlinien Qualitätsanforderungen für Mammographie-Screening, Therapie und Einrichtung von Brustkrebszentren fest. Die Umsetzung der Resolution wird im Jahr 2008 evaluiert.

Deutschland hat nach langjähriger Debatte die Einführung eines landesweiten Brustkrebs-Screening-Programms mit Qualitätssicherungsmaßnahmen beschlossen. Es umfasst 80 Screening-Einheiten, die durch sechs Referenzzentren unterstützt werden. Der Entscheid wurde im Dezember 2003 im Gemeinsamen Bundesausschuss gefällt. Die Umsetzung in mehreren Etappen und die Zusatzausbildung für das medizinische Personal werden von der zuständigen Planungsstelle der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Köln koordiniert.

### **Die internationale Debatte von 2001-2002**

Im Herbst 2001 veröffentlichten die Cochrane Library und die Zeitschrift *The Lancet* die Ergebnisse eines systematischen Reviews randomisierter Studien zur Brustkrebs-Früherkennung durch Mammographie. Nach Ansicht zweier dänischer Reviewer war eine positive Auswirkung des Mammographie-Screenings auf die Überlebensrate nicht nachgewiesen. Die Brustkrebsmortalität sei ein unzuverlässiges Kriterium mit einem Bias zugunsten des Screenings und solle durch die Gesamtmortalität ersetzt werden. Ausserdem bewirke das Screening keinen Überlebensvorteil. Diese Statements lösten sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch in der Laienpresse viele Diskussionen aus.

Der Cochrane-Review hat eine wichtige Frage aufgeworfen: Ist die Brustkrebsmortalität ein adäquates Kriterium, um die Wirksamkeit des Brustkrebs-Screenings nachzuweisen? Diese epidemiologische Frage hängt von Konzeption, Analyse und methodologischen Gefahren randomisierter Studien von (Brust-)Krebs-Screenings ab.

Praktisch alle internationalen Organisationen wie die American Cancer Society, die nationalen schwedischen und dänischen Gesundheitsbehörden und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weisen diesen Vorwurf der Inkonsistenz zurück und vertreten einhellig die Meinung, dass die Schlussfolgerung nicht gerechtfertigt sei, die Brustkrebsmortalität sei ein nicht verlässliches Kriterium mit einem Bias zugunsten des Screenings. In der Tat liefert der Cochrane-Review Hinweise auf Faktoren, die möglicherweise einen Bias verursacht haben könnten. Die Autoren weisen aber keinen tatsächlichen wichtigen Bias zugunsten des Screenings nach. Die internationalen Organisationen widersprachen auch der Forderung, die Brustkrebsmortalität als primären Endpunkt durch die Gesamtmortalität zu ersetzen. Bemerkenswert ist, dass in der Schlussbemerkung der Cochrane-Review von einer statistisch signifikanten Reduktion der Brustkrebsmortalität um 20% gesprochen wird<sup>6</sup>.

Die kontroverse Debatte wurde im März 2002 beendet. Eine Arbeitsgruppe mit 24 Experten aus elf Ländern, die von der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) der WHO einberufen worden war, berichtete, dass Brustkrebs-Screening-Studien den Nutzen eines Mammographie-Screenings bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren hinreichend nachgewiesen hatten. Dabei wurde die Reduktion der Brustkrebsmortalität bei den Frauen, die an Screening-Programmen teilgenommen hatten, auf rund 35% geschätzt.

Es scheint, dass diese Information viele Akteure des Schweizerischen Gesundheitswesens nicht erreicht hat. Denn noch fast vier Jahre später bestehen manche Health Professionals darauf, dass eine Metaanalyse die unzureichende Validität von Brustkrebs-Screenings erwiesen habe<sup>7</sup>. Wie ist das möglich in einem Land, dessen medizinische Fachwelt ansonsten im Ruf steht, auf dem neuesten Stand zu sein?

---

<sup>6</sup> Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Ausgabe 4, 2001.

<sup>7</sup> GDK-Notiz: <http://www.gdk-cds.ch/fileadmin/pdf/Gesundheitsstrategien/Praevention/Krebspraevention/Notiz-Brustkrebs-Screening-d.pdf>

## Komplexität und Rahmenbedingungen der wissenschaftlichen Evidenz

Man muss sich bewusst machen, dass die Mammographie-Studien zu den am gründlichsten und häufigsten analysierten Datensammlungen in der Geschichte der Krebsforschung gehören. Im Hinblick auf ihre Methodik stossen diese Studien an Grenzen, was zum Teil auf die enormen logistischen Herausforderungen bei der Durchführung derartiger Studien zurückzuführen ist. Würde man diese Studien verwerfen, so würde dies die gesamte wissenschaftliche Evidenz auf dem Gebiet der Krebsforschung in Frage stellen.

Nach einer erfolgreichen Studie besteht der nächste Schritt in dem Nachweis, dass ein Screening-Programm unter realen Routine-Bedingungen ähnliche Ergebnisse erzielen kann wie unter „idealen“ Studienbedingungen. Mit anderen Worten: Auf die Effektivität muss die Effizienz folgen. In Schweden, Grossbritannien und den Niederlanden liegen hinreichende Daten aus der Nachsorge von Frauen vor, die einem Screening und einer Behandlung unterzogen worden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Reduktion der Mortalität auf das Screening und die Behandlung im Frühstadium zurückgeführt werden kann.

- Schweden: Screenings in sieben schwedischen Bezirken, mit denen ca. 33% der schwedischen Bevölkerung abgedeckt wurden, ergaben für die Frauen, die teilgenommen hatten, eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 40-45%<sup>8</sup>.
- Grossbritannien: Das NHSBSP spricht von einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit in der Altersgruppe zwischen 55 und 69 Jahren von rund 24%<sup>9</sup>.
- Niederlande: Der Bericht des niederländischen Teams zur Evaluierung des Brustkrebs-Screening-Programms aus dem Jahr 2005 (LETB XI) gibt eine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit von 25.5% (21.5-32.2%) in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahren an<sup>10</sup>.

Es wurden Untersuchungen zu der Frage angestellt, welchen Anteil jeweils Brustkrebs-Screening und -Behandlung an der Reduktion der Sterblichkeitsrate haben. Eine Publikation im New England Journal of Medicine aus dem Jahr 2005 sagt aus, dass 46% (28-65%) der Reduktion der Mortalität auf das Mammographie-Screening und die andere Hälfte auf die adjuvanten Therapien zurückzuführen seien<sup>11</sup>. Es wäre höchst interessant zu wissen, wie hoch die Gesamtkosten der adjuvanten Brustkrebstherapien sind, um diesen Wert mit den Screening-Kosten zu vergleichen.

## Nutzen und Nebenwirkungen: ein empfindliches Gleichgewicht

Die Analyse von Screening-Programmen ist heute ein Spezialgebiet der Evaluationsforschung, in welcher der potentiell zu erzielende Gewinn sowie der möglicherweise verursachte Schaden für die Gesundheit sowie die Differenz bzw. das Verhältnis zwischen diesen beiden Ergebnissen untersucht werden.

Eine Simulationsstudie, die im Jahr 2001 in den Niederlanden durchgeführt wurde, ergab folgende Resultate: Bei optimalem Ablauf eines Screening-Programms und des gesamten Follow-up ist bei den Teilnehmerinnen, bei denen die Krankheit früh entdeckt wurde, eine Reduktion der Sterblichkeitsrate von rund 27% (20-35%) zu erwarten. Bei den restlichen 73% bleibt die Überlebenschance trotz früher Diagnose der Erkrankung unverändert. Bei 48% der Frauen hätte der Brustkrebs auch ohne Teilnahme am Screening-Programm rechtzeitig behandelt und damit an der Metastasierung gehindert werden können. Einige dieser Frauen können brusterhaltend therapiert werden, was bei einer Diagnose in einem späteren Krankheitsstadium nicht mehr möglich wäre. 18% der Frauen würden trotz der Früherkennung sterben, und bis zu 7% würden ohne Screening-Programm niemals erfahren haben, dass sie an Brustkrebs erkrankt sind, da sie bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung gestorben wären<sup>12</sup>. Eine weitere nicht zu vernachlässigende Gruppe von Teilnehmerinnen ent-

<sup>8</sup> Effect of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. Stephen W. Duffy et al. Cancer. 2002 Aug 1;95(3):458-69.

<sup>9</sup> Analysis of benefit:risk ratio and mortality reduction for the UK Breast Screening Programme. J R Beckett, C J Kotre, J S Michaelson, British Journal of Radiology (2003) 76, 309-320

<sup>10</sup> LETB XI (Landelijk Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker): Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Broeders MJM, Baan CA, Verbeek ALM, et al. Erasmus Universiteit Rotterdam, instituut maatschappelijke gezondheidszorg, in press 2006.

<sup>11</sup> Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer Berry D. A., Cronin K. A., Plevritis S. K., Fryback D. G., Clarke L., Zelen M., Mandelblatt J. S., Yakovlev A. Y., Habbema J. D. F., Feuer E. J., the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. N Engl J Med 2005; 353:1784-1792, Oct 27, 2005.

<sup>12</sup> Breast cancer screening in the Netherlands, de Koning, HJ, Fracheboud J, Maas, PJ van der. The Breast 2001, 10. 12-14

wickelt Brustkrebs zwischen zwei Screening-Runden, das heisst trotz regelmässiger Mammographien. Diese Neuerkrankungen im untersuchungsfreien Intervall, von denen die Mehrheit mit der heutigen Technik nicht vermeidbar ist, haben emotional stark belastende und zuweilen gesetzliche Konsequenzen.

Die Reduktion der Mortalität stellt einen enormen Gesundheitsgewinn dar, der den potentiellen Schaden bei weitem überwiegt. Dennoch stehen beide Faktoren in einem empfindlichen Gleichgewicht, und der grundsätzlich erreichbare Gesundheitsgewinn muss in der Praxis zunächst realisiert werden. Um dies zu garantieren, bedarf ein Screening-Programm einer sorgfältigen Organisation, kombiniert mit einem umfassenden System zur Qualitätskontrolle und Effektivitätsbewertung.

Im Rahmen organisierter Mammographie-Screening-Programme werden die Strahlungsparameter erfasst, und die Mammographie-Geräte unterliegen dem Prinzip „As low as reasonable attainable“ (ALARA). Eine niederländische Studie zum Strahlenrisiko durch das landesweite Screening-Programm zeigt, dass das Risiko sehr gering ist, die Strahlendosis aber dennoch nicht ignoriert werden darf. In der Altersgruppe von 50-69, einem Mammographieintervall von zwei Jahren und einer Dosis von 2mGy pro Bild liegt das Verhältnis zwischen der Anzahl strahleninduzierter Todesfälle und der Anzahl verhinderter Todesfälle bei 1:242<sup>13</sup>.

In der Schweiz werden viele Frauen von ihrem Gynäkologen oder Hausarzt für eine Mammographie überwiesen. Da individuelle Mammographie-Screenings von der Krankenversicherung nicht erstattet werden müssen, erfolgt im Allgemeinen die Überweisung zu einer diagnostischen Mammographie bei symptomatischer Patientin. Diese im jeweiligen Fall verordnete Mammographie verursacht deutlich höhere Kosten und unterliegt keinerlei Qualitätskriterien wie Recall-Raten, positivem prädikativem Wert (PPV) des Befunds und der Krebsdetektionsrate. Brustkompression, Strahlenbelastung, falsch positive Resultate und nicht erkannte Mammakarzinome sind keine spezifischen Probleme von Brustkrebs-Screening-Programmen, sondern kommen ebenfalls bei opportunistischem Screening vor, auch wenn dies noch nicht nachgewiesen wurde.

Es gibt keine medizinische Intervention, die 100-prozentige Sicherheit bieten würde, und die Mammographie ist derzeit die kosteneffektivste Untersuchungsmethode zur Krebsfrüherkennung. Das organisierte Mammographie-Screening ist eine Risikoselektion und unterscheidet sich damit von der diagnostischen Mammographie. Ersteres verfolgt das Ziel, die Mortalität einer Bevölkerungsgruppe zu senken, und ist keine individuelle Leistung zu Diagnosezwecken. Frauen, die gescreent werden sollen, sind keine Patientinnen, sondern Konsumentinnen von Gesundheitsleistungen mit dem Recht auf Information. Medizinische Fachpersonen, medizinische Dienstleister und Gesundheitsbehörden sind wichtige, wenn auch nicht die einzigen Quellen für Gesundheitsinformationen; dennoch sind die Frauen auch selbst dafür verantwortlich, ihren Informationsbedarf zu befriedigen<sup>14</sup>.

### **Absolute versus relative Risikoreduktion**

Um die Auswirkungen einer Erkrankung zu verstehen und den Einfluss von Risikofaktoren auf eine Erkrankung zu beschreiben, werden als traditionelle epidemiologische Messgrössen das absolute und das relative Risiko verwendet. Sie geben allerdings keinen eindeutigen Aufschluss über die Auswirkungen eines Risikofaktors auf die Population, da sie die Prävalenz dieses Risikofaktors in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe nicht berücksichtigen. Die Prävalenz des Brustkrebsrisikos ist erhebliche: Eine von 8-10 Frauen wird bis zum Alter von 80 Jahren mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert.

Die Risikoeinschätzung unterliegt in besonderem Mass den so genannten Framing-Effekten, durch die Informationen auf unterschiedliche Weise dargestellt werden, was letztendlich in einem „Framing Bias“ resultiert. Ein üblicher Framing-Effekt bezieht sich auf absolute und relative Risiken. Reduziert beispielsweise eine Intervention ein negatives Ergebnis von 20 auf 15%, so beträgt die absolute Risikoreduktion 5%, die relative Risikoreduktion 25%. Auf welche Art man das Ergebnis darstellt, hat keinen Einfluss auf die Evidenz des Ergebnisses. Der Vergleich mit dem relativen Risiko ist in der wissenschaftlichen Literatur und insbesondere in Arzneimittelstudien allgemein üblich.

Nutzen und Schaden eines alle zwei Jahre durchgeführten Mammographie-Screenings (in absoluten Zahlen) wurden mit Daten aus dem australischen Brustkrebs-Screening-Programm (BreastScreen)

---

<sup>13</sup> Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. J Med Screen. 1998;5(2):81-7.

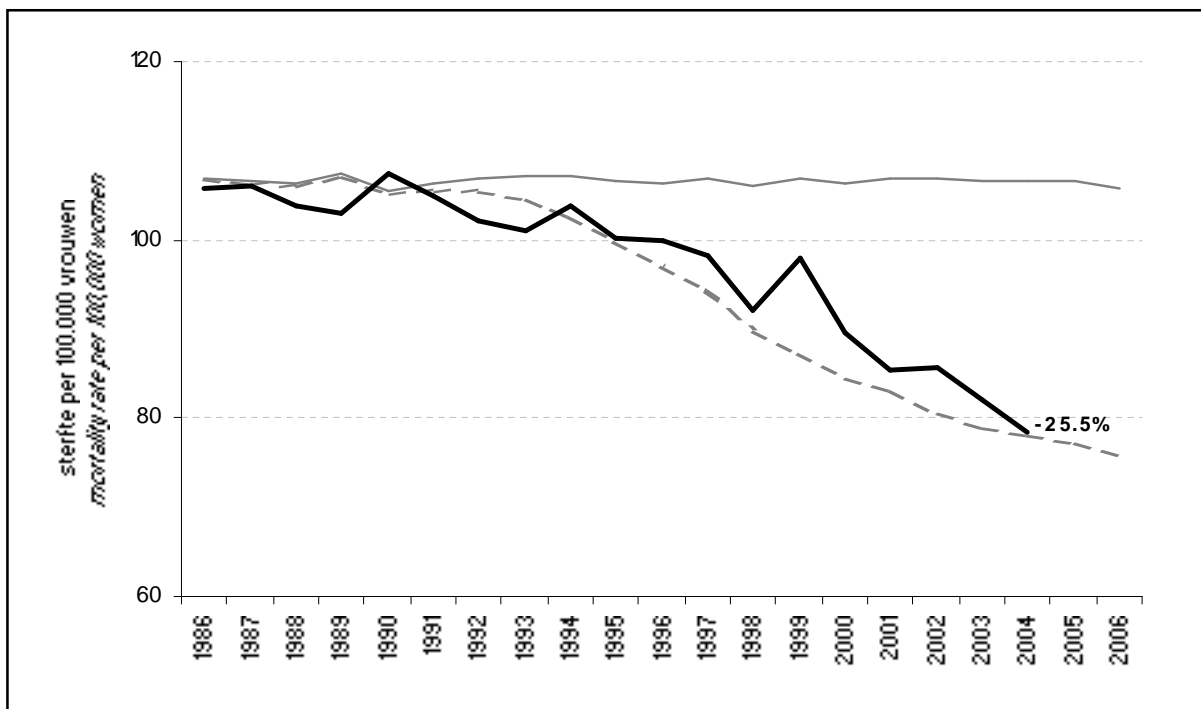
<sup>14</sup> Recommendations pour une meilleure information sur le cancer du sein. Bressoud D., Casabianca A., De Wolf C., Jemelin C. Medecine & Hygiene, 2430, mars 26 2003.

untersucht<sup>15</sup>. Diese Analyse zeigt die Effekte bei jeweils 1'000 Frauen, die über einen Zeitraum von zehn Jahren einem regelmässigen Screening unterzogen wurden. Insgesamt 167-242 dieser Frauen (je nach Alter) erhielten einen pathologischen Befund; 56-64 dieser Frauen unterzogen sich mindestens einer Biopsie, bei 18-26 wurde mithilfe des Screenings ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert, und bei 5-6 Frauen konnte durch das Screening ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) erkannt werden. Bei Frauen, die an einem Screening teilnahmen, wurden mehr Mammakarzinome (sowohl invasive als auch DCIS) diagnostiziert als bei Frauen, die nicht teilnahmen. Bei 1'000 gescreenten Frauen im Alter von 50, 60 respektive 70 Jahren wurden in einem Zeitraum von zehn Jahren jährlich 2-, 3- respektive 2-mal weniger Todesfälle aufgrund von Brustkrebs festgestellt als bei Frauen, die ein Screening ablehnten.

Dieses Modell zeigt, dass in einer zehnjährigen Studienperiode pro 100'000 Frauen zwischen 50 und 70 Jahren durch das Screening 2'300-3'200 Brustkrebserkrankungen diagnostiziert werden; dadurch werden pro 100'000 Frauen 250 Todesfälle verhindert.

Die Wirkung eines Screenings nimmt während eines Zehnjahreszeitraums zu. Die Reduktion der Mortalität ist aber erst nach einem bestimmten Zeitintervall messbar. Während der ersten Jahre der Massnahme ist kein Nutzen bezüglich der Sterblichkeitsrate messbar, durch den kumulativen Effekt, steigt der Nutzen aber von Jahr zu Jahr. Dies erklärt den zunehmenden Nutzen eines Brustkrebs-Screenings in aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten, wie Tabar, der eines der ältesten Screening-Programme durchführt, in einer Publikation beschreibt<sup>16</sup>.

Als in den Niederlanden das nationale Screening-Programm beschlossen wurde, geschah dies unter Vereinbarung einer speziellen Bedingung. Diese legt fest, dass das Programm im Jahr 2015 (27 Jahre nach dessen Einführung) gestoppt wird, falls die Brustkrebsmortalität bis dann nicht um mindestens 700 Frauen pro Jahr gesunken ist. Aktuelle Prognosen (LETB XI) sprechen dafür, dass diese Zahl erreicht wird.



LETB/NETB, 2005

Altersstandardisierte Brustkrebs-Mortalitätsraten in den Niederlanden (fett gedruckte Linie) im Vergleich zu den Prognosen von MISCAN für die jeweilige Situation mit (gestrichelte Linie) und ohne Screening-Programm (dünne durchgehende Linie) bei Frauen im Alter von 55-74 Jahren im Zeitraum 1986-2004.

<sup>15</sup> Model of outcomes of screening mammography, information to support informed choices. Alexandra Barratt, Kirsten Howard, Les Irwig, Glenn Salkeld and Nehmat Houssami *BMJ* 2005;330:936

<sup>16</sup> Beyond Randomized Controlled Trials, Tabar L et al. *Cancer* 2001, 1724-31

## Weitere positive Aspekte systematischer Screening-Programme

Bisher lag das Hauptaugenmerk stets auf der Reduktion der Sterblichkeit als dem einzigen gültigen Ergebnis der Screening-Programme. Bei einem Mammographie-Screening entdeckte Tumoren sind im Allgemeinen aber auch kleiner, weisen seltener Gefässinvasionen auf und haben einen tieferen histologischen Einteilungsgrad. Ferner handelt es sich häufiger um duktales Carcinoma in situ ohne invasive Karzinome. Der Östrogenrezeptorstatus ist häufiger positiv und es ist tendenziell seltener eine Beteiligung der Lymphknoten festzustellen. Im Screening diagnostizierte Mammakarzinome können häufiger mit lokalen Therapien behandelt werden und bedürfen seltener einer systemischen Behandlung<sup>17</sup>. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Brustkrebs ist als Effekt des Screenings bzw. dank des *Stage Shiftings* gestiegen. Viele Frauen sagen aus, nach einem negativen Screening-Ergebnis würden sie sich sicherer fühlen, dass keine Pathologie vorliegt.

Ein positiver gesellschaftlicher Nebeneffekt des systematischen Screenings ist eine Qualitätsverbesserung der radiologischen Leistung. Wie bei vielen anderen medizinischen Verfahren hängt die verbesserte Sensivität und die Sensibilität des Verfahrens mit der Anzahl ausgewerteter Mammographien pro Jahr und Radiologe sowie mit der Qualität der Prozedur und des verwendeten Film zusammen. Der Schwellenwert für eine optimale Befundung liegt zwischen 2000 und 5000 ausgewerteten Mammographien pro Jahr<sup>18</sup>, eine Zahl die ein einzelner Radiologe im Rahmen diagnostischer Mammographien kaum erreichen kann. Feedback und kontinuierliche Überprüfung der medizinischen Leistung im Screening-Programm bilden den Schlüssel zur Verbesserung von Qualität und Effektivität. Systematische Screening-Programme haben auch dazu beigetragen, die Qualitätssicherung in Diagnose und Behandlung des Mammakarzinoms auf eine breitere Basis zu stellen.

Ein Screening-Programm als öffentliche Gesundheitsleistung kann als Massnahme zur Eindämmung der Gesundheitskosten betrachtet werden. Ein Screening-Mammogramm ist ein medizinisches Produkt mit gut definierten, erreichbaren Qualitätskriterien und einem festgelegten Preis. Die jährliche Teilnahmequote kann geschätzt und damit ein realistisches Budget kalkuliert werden. Die Screening-Programme der Niederlande und von Grossbritannien gehören wahrscheinlich zu den wenigen Gesundheitsleistungen, die innerhalb der Kostenbandbreite der vor zehn Jahren aufgestellten Prognosen geblieben sind.

## Schweizerische Statistiken

Brustkrebs ist in der Schweiz die Hauptursache krebsbedingter Todesfälle bei Frauen. Im Jahr 2002 starben 1'340 Frauen an Brustkrebs. Nach Lungenkrebs (bei Männern) ist Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. 8'510 potentiell verlorene Lebensjahre gehen zu Lasten von Brustkrebs, dies ist der höchste Wert aller Mortalitätsursachen. Keine andere Krankheit erreicht diese Zahlen, sofern man Suizid nicht als Krankheit betrachtet.

Ein wichtiger Endpunkt des Brustkrebs-Screenings ist die Senkung der Krebsmortalität. Die Reduktion der potentiell verlorenen Lebensjahre ist aber möglicherweise von wesentlich grösserer Bedeutung, da diese verlorenen Lebensjahre auf die hohe Zahl brustkrebsbedingter Todesfälle in der Altersgruppe von 50-69 Jahren zurückzuführen sind, das sind absolut 478 Frauen pro Jahr (36%)<sup>19</sup>. Wie wir wegen der Erfahrungen in anderen Ländern wissen, ist die Reduktion der Brustkrebsmortalität um 25% in dieser Altersgruppe ein realistisches Ziel. Dies entspricht bei systematischem Screening in dieser Altersgruppe 120 geretteten Leben.

Vergleicht man im Hinblick auf die Kosten pro erhaltenes Lebensjahr das Mammographie-Screening mit anderen medizinischen Massnahmen, so sprechen die Ergebnisse für das Mammographie-Screening<sup>20 21</sup>.

<sup>17</sup> Clayforth C, Fritschi L, McEvoy S, Byrne MJ, Wylie E, Threlfall T, Sterrett G, Harvey JM, Jamrozik K. Assessing the effectiveness of a mammography screening service ANZ J Surg. 2005 Aug;75(8):631-6

<sup>18</sup> European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis – fourth edition ISBN 92-79-01258-4

<sup>19</sup> Todesursachenstatistik: Ursachen der Sterblichkeit 2001 und 2002. Bundesamt für Statistik (BFS) ISBN 3-303-14093-6

<sup>20</sup> Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017, Hristova L, Hakama M. Acta Oncol. 1997;36 Suppl 9:1-60.

<sup>21</sup> Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH, van der Maas PJ. Int J Cancer. 1991 Sep 21;49(4):531-7.



## Die Kosten eines Mammographie-Screenings in der Schweiz

Seit 1999 bieten die drei Kantone Waadt, Wallis und Genf ihrer Bevölkerung ein Screening-Programm an. In den Jahren 2004 und 2005 liefen Programme in den Kantonen Freiburg und Jura an. Auf der Grundlage ihrer Jahresberichte ergeben sich für die Kantone Waadt, Wallis und Genf in der 3. Screening-Runde die in der folgenden Tabelle aufgeführten Kosten pro Teilnehmerin. Da Freiburg mit dem Programm erst 2004 begonnen hat, wurden die Kosten anhand der Teilnahme bis Dezember 2005 berechnet. Der Kanton Jura hat bisher noch keine Kostendaten validiert. Es ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmerquote in den ersten Jahren nach Beginn eines Programms stetig ansteigt.

Kanton	Screening-Runde	Teilnehmerquote	Preis pro Mammogramm*	Gesamtkosten einer Screening-Runde (2 Jahre)*	Ungefähre Kosten pro Teilnehmerin*	Ungefähre Kosten pro Teilnehmerin bei einer Teilnehmerquote von 70%*
Waadt	3.	48.8%	140	6'350'656	198.61	180.51
Wallis	3.	61.5%	110	3'536'500	194.60	186.56
Genf	3.	30.1%	200	4'416'600	365.52	251.17
Freiburg	1.	32.6%	143	1'895'740	245.75	191.69

\* alle Preise in Schweizer Franken

Die Kostenabweichungen pro Teilnehmerin ergeben sich aus den unterschiedlichen Teilnehmerquoten sowie aus den Vereinbarungen über die Kostenrückerstattung in den jeweiligen Kantonen. Die Rückerstattungsregelungen in Freiburg und Jura basieren auf Tarmed. Die anderen Kantone hatten bereits vor der Einführung von Tarmed Vereinbarungen gemacht. Die Tarifvereinbarungen in Wallis und Waadt sind tiefer als die Tarmed-Tarife. Die höheren Kosten des Genfer Programms sind auf die Vereinbarung einer höheren Rückerstattung für eine Screening-Mammographie zurückzuführen. Diese Tarifvereinbarung wird derzeit überprüft und es wird ein neuer Preis ausgehandelt.

Allgemeine Kosten einschliesslich Organisation, Administration, Aufgebot, Qualitätssicherung, Schulung und Gehälter machen derzeit rund 30-45% der Kosten pro gescreenter Teilnehmerin aus. Mit höheren Teilnehmerquoten werden diese allgemeinen Kosten auf einen Anteil von circa 25% sinken. Gemäss Tarmed 2006 wird eine Screening-Mammographie mit 145.04 Tarifpunkten berechnet. Eine diagnostische Mammographie einschliesslich Überweisung wird mit 209.82 Tarifpunkten rückerstattet, mit Ultraschalluntersuchung mit 397.73 Tarifpunkten. Mit anderen Worten: Eine Screening-Mammographie kostet rund 36% einer kompletten diagnostischen Intervention und ist rund 30% günstiger als eine diagnostische Mammographie.

Eine internationale Studie zum Vergleich der Preise für eine Mammographie und der Kosten pro Teilnehmerin zeigt nach Kaufkraftkorrektur, dass der Rückerstattungsbetrag für ein Screening-Mammogramm in der Schweiz nur leicht unter dem Betrag in Frankreich und Deutschland liegt. In landesweiten Programmen mit einer zentralen Organisation und hohen Teilnehmerquoten können die allgemeinen Kosten auf 10-15% der Kosten pro Teilnehmerin gesenkt werden<sup>22</sup>.

Eine korrekte Evaluation des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses von Brustkrebs-Screenings könnte hilfreiche Informationen liefern. Allerdings ist eine solche Evaluation nur schwer durchführbar, da die realen Kosten von Vergleichsmassnahmen nicht bekannt sind. Die Verwaltungen der 70 schweizerischen Krankenversicherer sind nicht bereit zu einer öffentlichen Analyse, da die spezifischen Krankheitskosten aus Wettbewerbsgründen als vertraulich betrachtet werden. Die angegebenen Gesamtgesundheitskosten von 50 Mrd. Schweizer Franken im Jahr 2002 beziehen sich auf die Summe, welche die Krankenversicherer für die Kostenrückerstattung aufgebracht haben. Diese Summe entspricht höchstwahrscheinlich aber nicht den tatsächlichen Gesundheitskosten, da in dieser Berechnung Franchise und Selbstbehalt jeder Patientin fehlen.

Gemäss den Kalkulationen der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK) würde ein nationales Screening-Programm rund 50 Millionen Franken jährlich kosten, was 1‰ der Gesamtkosten des Gesundheitswesens ausmachen und gleichzeitig die absolute Sterblichkeit der Frauen um 0.5% senken würde. Keine andere Intervention bietet in der heutigen medizinischen Versorgung einen derart hohen Gesundheitsgewinn. Evaluationen in anderen Ländern haben ein günstiges Nettokosten-Nutzen-Verhältnis des Mammographie-Screenings ergeben, und zwar gemessen in Kosten pro *Quality Adjusted Life Year (QALY)* und Kosten pro gewonnenes Lebensjahr. Die Kosteneffektivitätsanalyse findet im Vergleich zur Kosten-Nutzen-Analyse breitere Anwendung, da letztere dadurch eingeschränkt ist, dass monetäre Schätzwerte auf Gesundheitsergebnisse übertragen werden müssen. Kosteneffektivitätsrechnungen auf der Basis der 8'510 in der

<sup>22</sup> <http://www.epgbc.com/news.asp?id=90&sec=news&action=content>

Schweiz durch Brustkrebs verlorenen Lebensjahre<sup>23</sup> werden vermutlich eher positive Ergebnisse bringen als hypothetische Berechnungen zur Zahl der möglicherweise verhinderten Krebserkrankungen anhand angenommener Kosten innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren.

Eine Literaturübersicht zur Kosteneffektivität des Brustkrebs-Screenings bei älteren Frauen über 65 Jahre aus dem Jahr 2003 zeigte, dass ein im 2-Jahres-Rhythmus gemäss der derzeitigen medizinischen Praxis durchgeführtes Brustkrebs-Screening auch bei älteren Frauen kosteneffektiv ist. Der Kostenanstieg von \$34,000 auf \$88,000 pro durch Screening gewonnenes Lebensjahr ist ungefähr vergleichbar mit dem Kostenanstieg von \$16,000 auf \$72,000 (1992 US-Dollar) pro Lebensjahr, das durch die Monotherapie einer leichten bis mittelschweren Hypertonie bei jüngeren Erwachsenen gewonnen wird.

Ein sekundärer Nutzen eines Mammographie-Screenings kann auch darin bestehen, dass Tumoren in einem frühen Stadium erkannt werden und damit die Option zu brusterhaltenden Eingriffen (z.B. Lumpektomie unter Lokalanästhesie anstatt Mastektomie unter Allgemeinnarkose) und adjuvanten Therapien (z.B. Tamoxifen anstatt einer Chemotherapie mit Mehrfachmedikation) gegeben ist. Frauen, deren Mammakarzinom mit Screening diagnostiziert wurde, hatten eher das Gefühl, unter einer breiteren Behandlungspalette auswählen zu können (z.B. Brusterhaltung statt Mastektomie) als Frauen mit klinisch diagnostiziertem<sup>24</sup> Brustkrebs.

## Fazit

Wie in dieser Überblicksarbeit gezeigt wird, gibt es überzeugende Argumente, die für ein organisiertes Brustkrebs-Screening-Programm sprechen. Darüber sind Resultate aus Ländern verfügbar, die Brustkrebs-Screening-Programme schon vor Jahren eingeführt haben. Die Benefits dieser Programme sollten überzeugend genug sein, auch in der Schweiz ein Screening-Programm einzuführen. Es gibt meiner Ansicht nach keinen offensichtlichen Grund, dies nicht zu tun.

Ob ein Screening-Programm eingeführt wird oder nicht, ist nichtsdestotrotz ein politischer Entscheid. Das diffizile Gleichgewicht zwischen Nutzen und Schaden für das Individuum, die Bevölkerung, die Ärzte und das Gesundheitswesen sollte beachtet und sorgfältig abgewogen werden.

Die Debatte in der Schweiz über das Für und Wider des Brustkrebs-Screenings ist meiner Ansicht nach zu sehr auf medizinische Aspekte fokussiert und stützt sich nicht immer auf Fakten, sondern mehr auf die Angst vor einer Veränderung des Status quo und einem möglichen Verlust ärztlicher Autonomie. Ärzte erwerben ihren Ruf mit der Behandlung von Krankheiten, daher kann die Krankheitsprävention nicht unbedingt ihr primäres Anliegen sein. Im Extremfall sind Ärzte bereit, alles nur Erdenkliche zu tun, um Zweifel an Präventionsstrategien zu schüren. Einige Spezialisten betrachten die für ein Screening in Frage kommenden Frauen als ihre Patientinnen und möchten sie nicht an ein Screening-Programm des öffentlichen Gesundheitswesens „verlieren“. Zu alledem ist nach wie vor die Ansicht stark verbreitet, die diagnostische Mammographie böte eine höhere Qualität als eine Screening-Mammographie, obgleich solche Annahmen trotz alljährlicher erneuter Prüfung noch nie dokumentiert wurden.

Die fünf bestehenden Brustkrebs-Screening-Programme auf kantonaler Ebene beweisen, dass es unter den Rahmenbedingungen in der Schweiz möglich ist, öffentliche Brustkrebs-Screenings von hoher Qualität anzubieten und überdies alle Frauen im Kanton – unabhängig von ihrer sozialen Schicht – zu erreichen. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da bekannt ist, dass in der Schweiz nicht alle Frauen in gleichem Umfang Zugang zu Brustkrebs-Diagnose und -Behandlung haben. Überdies zeigt sich an den steigenden Teilnahmequoten in den einzelnen Kantonen und an dem zunehmenden Interesse der Frauen an einer Mammographie „hors franchise“, dass Bedarf für eine solche Gesundheitsleistung besteht.

Abschliessend ist zu bedenken, dass sich eine Leistung des öffentlichen Gesundheitswesens an die Bevölkerung richtet, nicht an die Health Professionals. Es liegt in der Verantwortung der politisch Verantwortlichen, alle Argumente zu bedenken, Vergleiche mit den Massnahmen in anderen Ländern Europas und weltweit anzustellen und im Interesse der Gemeinschaft zu entscheiden.

Dr. Chris de Wolf, MPH  
Januar / Mai 2006

<sup>23</sup> [http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/gesundheit/gesundheitszustand/sterblichkeit\\_todesursachen/kennzahlen/0/todesursachen0/verlorene\\_potentielle\\_lebensjahre.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/gesundheit/gesundheitszustand/sterblichkeit_todesursachen/kennzahlen/0/todesursachen0/verlorene_potentielle_lebensjahre.html)

<sup>24</sup> The Cost-Effectiveness of Screening Mammography Beyond Age 65 Jeanne Mandelblatt, Somnath Saha, Steven Teutsch, Tom Hoerger, Albert L. Siu, David Atkins, Jonathan Klein, Mark Helfand, (Cost Work Group of the U.S. Preventive Services Task Force) *Ann Intern Med* 2003;139(10):835-42