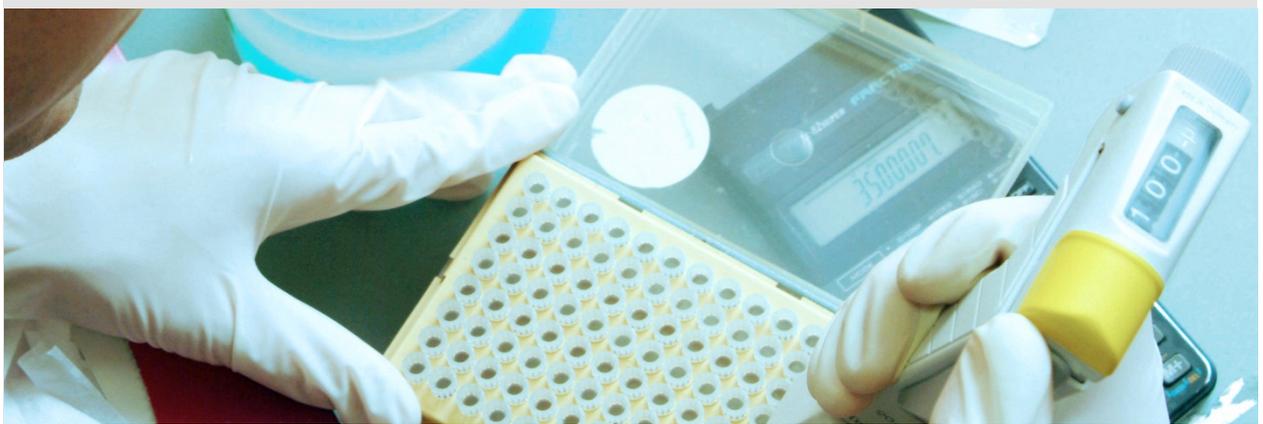


Systematisches Mammographie-Screening



Bericht vom 15. Dezember 2013

Fachgremium Swiss Medical Board

Expertenrat Swiss Medical Board:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD, Nursing Sciences), dipl. Hebamme, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. Dr. med., Professor in klinischer Epidemiologie, Universität Bern (bis 30.08.2013)
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Geschäftsstelle Swiss Medical Board:

- Max Baumann, Prof. Dr. iur., RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Brida von Castelberg, Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

Impressum

Fachgremium Swiss Medical Board

Geschäftsstelle

Zollikerstrasse 65

8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 5'400 Frauen an Brustkrebs und rund 1'400 Frauen sterben pro Jahr an dieser Erkrankung. Das "systematische Mammographie-Screening" bezeichnet die radiologische Reihenuntersuchung von Frauen im Rahmen eines Screening-Programms. Dabei werden alle Frauen einer bestimmten Altersgruppe zu einer nicht ärztlich begleiteten Röntgenuntersuchung ihrer Brust eingeladen. Solche Screening-Programme werden in einigen Kantonen allen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren angeboten.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, ob mit dem systematischen Mammographie-Screening Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden können, so dass die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität der betroffenen Frauen verlängert und letztlich auch die Sterblichkeit an Brustkrebs verringert werden kann. Es werden auch die potenziell negativen Wirkungen des Screenings (z.B. Übertherapie oder psychischer Stress bei falsch-positiven Untersuchungsergebnissen) sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beurteilt.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass das systematische Mammographie-Screening dazu beitragen kann, Tumore in einem früheren Stadium zu entdecken. Die Sterblichkeit an Brustkrebs lässt sich mittels des Screenings geringfügig senken: Gemäss Studiendaten aus den Jahren 1963 bis 1991 sterben von 1'000 Frauen mit regelmässigem Screening 1 bis 2 Frauen weniger an Brustkrebs als bei 1'000 Frauen ohne regelmässiges Screening. Dieser erwünschten Wirkung sind die unerwünschten Wirkungen gegenüberzustellen: so kommt es bei rund 100 von 1'000 Frauen mit Screening zu Fehlbefunden, die zu weiteren Abklärungen und zum Teil zu unnötigen Behandlungen führen. Auch ergibt sich ein sehr ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1. Es wird nicht empfohlen, systematische Mammographie-Screening-Programme einzuführen.**
- 2. Die bestehenden systematischen Mammographie-Screening-Programme sind zu befristen.**
- 3. Alle Formen des Mammographie-Screenings sind bezüglich Qualität zu evaluieren.**
- 4. Ebenfalls werden bei allen Formen des Mammographie-Screenings eine vorgängige gründliche ärztliche Abklärung und eine verständliche Aufklärung mit Darstellung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen empfohlen.**

Abrégé

Chaque année, en Suisse, quelque 5'400 femmes contractent un cancer du sein et environ 1'400 femmes en meurent tous les ans. Le "dépistage systématique par mammographie" désigne l'examen radiologique de dépistage effectué chez les femmes dans le cadre d'un programme de dépistage. Toutes les femmes d'une certaine tranche d'âge sont ainsi invitées à passer une radiographie des seins non suivie médicalement. De tels programmes de dépistage sont proposés dans certains cantons à toutes les femmes âgées de 50 à 69 ans.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir si dépistage systématique par mammographie permet de détecter des tumeurs à un stade plus précoce, de prolonger la survie avec une bonne qualité de vie des femmes concernées, et enfin de réduire la mortalité par cancer du sein. Les effets négatifs potentiels du dépistage (par exemple surtraitement, ou stress psychique en cas de résultats d'examen faussement positifs) ainsi que son rapport coût-efficacité sont également évalués.

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure que le dépistage systématique par mammographie peut contribuer à détecter les tumeurs plus précocement. Le dépistage permet de diminuer la mortalité par cancer du sein de façon de façon très faible: des résultats d'études menées entre 1963 et 1991 ont révélé que, sur 1'000 femmes dépistées régulièrement, on a évité 1 à 2 décès par cancer du sein par rapport aux 1'000 femmes non régulièrement dépistées. Cet effet souhaité est à comparer avec les effets indésirables: ainsi, chez une centaine des 1'000 femmes ayant été dépistées, on a obtenu des résultats faussement positifs qui ont conduit à des investigations complémentaires et parfois à des traitements inutiles. Globalement, on obtient un rapport coût-efficacité très défavorable.

Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes.

- 1. Il n'est pas conseillé de lancer un programme de dépistage systématique par mammographie.**
- 2. Les programmes de dépistage systématique par mammographie existants doivent être limités dans le temps.**
- 3. Toutes les formes de dépistage par mammographie doivent être évaluées en termes de qualité.**
- 4. En outre, pour toutes formes de dépistage par mammographie, une évaluation médicale approfondie ainsi qu'une explication claire avec la présentation des effets souhaités et des effets indésirables sont recommandées.**

Summary

Some 5'400 women contract breast cancer in Switzerland every year, and around 1'400 die of this disease annually. "Systematic mammography screening" is the term used to describe the serial radiological examination of women within the framework of a screening program. Thereby all women in a specific age group are invited to an X-ray examination of their breasts which is not conducted by a doctor. In some Cantons, such screening programs are offered to all women aged from 50 to 69.

In the present report by the Swiss Medical Board, the issue is addressed of whether, by using systematic mammography screening, tumors can be detected at an earlier stage, so that the survival time with good quality of life of the affected women can be prolonged, and, in the final analysis, the mortality rate from breast cancer can be reduced. The potentially negative effects of the screenings (such as excess therapy or psychological stress in the event of false positive examination results) are assessed, as well as the costs-effectiveness ratio.

On the basis of the existing literature, the conclusion can be drawn that systematic mammography screening can contribute to the discovery of tumors at an earlier stage. The mortality rate from breast cancer can be reduced slightly by means of the screening: According to study data from the years 1963 to 1991, of 1'000 women with regular screening, 1 to 2 fewer women die from breast cancer than 1'000 without regular screening. This desirable effect is offset by the undesirable effects: Specifically, with about 100 of 1'000 women with screening, erroneous results are produced, which lead to further investigations and, in part, to unnecessary treatments. Furthermore, the costs-effectiveness ratio is very unfavorable.

The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- 1. It is not recommended that systematic mammography screening programs be introduced.**
- 2. A time limit is to be set on existing systematic mammography screening programs.**
- 3. All forms of mammography screening are to be evaluated with regard to quality.**
- 4. Likewise, for all forms of mammography screening, a previous thorough medical evaluation and a comprehensible clarification with presentation of the desirable and undesirable effects are recommended.**

Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 31. Oktober 2011)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden (www.swissmedicalboard.ch).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervers. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägerverein ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Systematisches Mammographie-Screening" wurde im Zeitraum von Februar bis November 2013 erarbeitet. Die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von vier Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im November 2013 verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH folgende Fachspezialisten beigezogen¹:

- Prof. Dr. med. Patrick Hohlfeld, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- PD Dr. med. Christoph Rageth, Brustzentrum Zürich
- Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Brustzentrum am Kantonsspital St. Gallen
- PD Dr. med. Rosanna Zanetti Dällenbach, Universität Basel

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu verschiedenen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Swiss Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen

¹ Des Weiteren wurde der Verband swiss cancer screening (vertreten durch Jean-Bernard Moix, Dr. med. Chris de Wolf und Frau Doris Summermatter als Generalsekretärin) für spezifische Fragen zu Qualität, Organisation und Durchführung des systematischen Screenings in der Schweiz kontaktiert.

wurden durch die Geschäftsstelle und den Expertenrat des Swiss Medical Board erarbeitet und verabschiedet. Sie geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	I
Abrégé	II
Summary	II
Vorwort.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Ausgangslage	1
1.2 Die Situation in der Schweiz.....	3
1.3 Fragestellung	6
1.4 Literatursuche	7
2 Medizinische Wirkungen.....	10
2.1 Erwünschte Wirkungen.....	10
2.1.1 Ergebnisse von Reviews und Meta-Analysen	10
2.1.2 Ergebnisse von Beobachtungsstudien.....	14
2.1.3 Diskussion	18
2.2 Unerwünschte Wirkungen	21
2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY	24
2.3.1 Annahmen und Berechnungen	25
2.3.2 Sensitivitätsanalyse	30
2.3.3 Diskussion	30
3 Kosten	32
4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung.....	34
4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.....	34
4.2 Diskussion.....	34
4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten.....	35
5 Abwägung der ethischen Aspekte	37
5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen	37
5.2 Sozialethische Abwägung.....	37
5.3 Individualethische Abwägung	40
5.4 Fazit	41
6 Abwägung der rechtlichen Aspekte.....	42
6.1 Grundlagen	42
6.1.1 Bundesrecht.....	42
6.1.2 Kantonales Recht.....	43
6.2 Folgerungen betreffend WZW-Konformität	43
6.3 Aufklärung und Haftung wegen Fehlinterpretationen von Screenings.....	46
6.4 Qualitätssicherung.....	47
7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen	48
7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung.....	48
7.2 Empfehlungen	54

- A1 Quellennachweis
- A2 Rechtsgrundlagen der derzeit realisierten Mammographie-Screening-Programme
- A3 Randomisierte klinische Studien (RCT) zum systematischen Mammographie-Screening
- A4 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 5'400 Frauen an Brustkrebs, wobei 80% der Neuerkrankungen bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr auftreten. Damit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei der Frau. In der Schweiz sterben pro Jahr rund 1'400 Frauen an Brustkrebs, der überwiegende Teil der Todesfälle fällt in die Lebensperiode zwischen 45 und 84 Jahren (75%). Rund 5% versterben im Alter von 15 bis 44 Jahren, etwa 20% im Alter von über 85 Jahren. Insgesamt macht der Brustkrebs 4.4% aller jährlichen Todesfälle bei Frauen aus (Bundesamt für Statistik, Statistisches Jahrbuch 2011).

Mit Mammographie wird die radiologische Untersuchung der (i. d. R. weiblichen) Brust bezeichnet. Hierzu werden spezielle Röntgengeräte verwendet, wobei in der Schweiz fast ausschliesslich digitale Röntgengeräte zum Einsatz kommen. Bei der Untersuchung wird jede Brust aus zwei (meist senkrecht von oben und schräg seitlich), gegebenenfalls auch aus einer dritten Ebene aufgenommen. Während der Aufnahme wird die Brust zwischen dem Objektstisch und einer Plexiglasplatte moderat komprimiert um die Strahlenbelastung gering zu halten und das Brustgewebe optimal abbilden zu können (Abbildung 1).

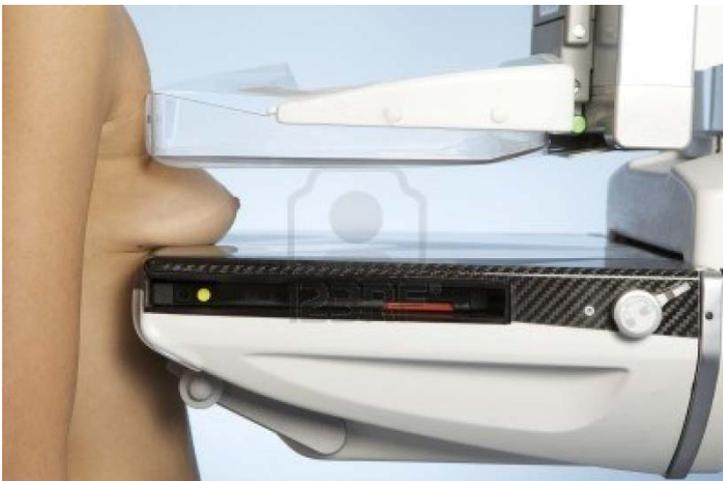


Abbildung 1: Mammographie-Untersuchung der weiblichen Brust

Die Mammographie ist die anerkannt beste radiologische Methode zur Abklärung von Brustknoten und anderer Brustpathologien. Dieser diagnostische Einsatz der Mammographie sowie deren Anwendung bei der Abklärung einer Frau mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs sowie genetische Testungen auf das Vorliegen eines erhöhten Risikos für Brustkrebserkrankungen (vgl.

"Fall Angelina Jolie"²⁾ sind **nicht** Gegenstand dieses Berichts. Vielmehr geht es im Folgenden um die Mammographie im Rahmen eines systematischen Screenings, die als Screening-Untersuchung zur Früherkennung³⁾ von Brustkrebs eingesetzt wird.

Ein wesentliches Problem des Brustkrebses und seiner Vorstufen ist es, dass er in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium symptomatisch wird. Das Ziel des Mammographie-Screenings ist es, Tumore in einem früheren Stadium zu entdecken, damit die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität der betroffenen Frauen verlängert werden kann.

Bei der Früherkennung ist zwischen dem sogenannten **opportunistischen Screening**, welches im Rahmen einer individuellen Arzt-Patienten-Beziehung stattfindet, und **systematischen Screening-Programmen** zu unterscheiden.

Beim opportunistischen Screening handelt es sich um eine individuelle, ärztlich begleitete Vorsorgemassnahme bei Frauen, die auch bei fehlendem Verdacht auf eine krankhafte Veränderung der Brustdrüse eine apparative Untersuchung ihrer Brust wünschen.

Das systematische Screening bezeichnet die radiologische Reihenuntersuchung von Frauen im Rahmen eines Screening-Programms. Dabei werden alle Frauen einer bestimmten Altersgruppe zu einer nicht ärztlich begleiteten, apparativen Untersuchung ihrer Brust eingeladen.

Der Nutzen von Mammographie-Screening-Programmen wird seit Jahren sehr kontrovers diskutiert. Unbestritten ist, dass die Früherkennung eine Erkrankung an Brustkrebs nicht verhindern kann (wie z. B. eine Impfung). Die Früherkennung mittels Screening dient in erster Linie dazu, den Brustkrebs in einem frühen Stadium zu erkennen und behandeln können. Beim Screening, das gegebenenfalls zu einer Empfehlung zur weiteren diagnostischen Abklärung führt, steht die Frage der diagnostischen Güte des Tests und die sich daraus ergebenden Implikationen im Vordergrund (vgl. auch Anhang A4).

Mit Blick auf das systematische Mammographie-Screening sind folgende Situationen zu unterscheiden:

- a) Frauen, die regelmässig am Screening teilnehmen und bei denen ein Brustkrebs im Frühstadium entdeckt und kurativ behandelt werden kann ("richtig-positive" Befunde, Ziel des Screenings);
- b) Frauen, die regelmässig an der Screening-Untersuchung teilnehmen und ein Resultat erhalten, dass sie nicht an Brustkrebs erkrankt sind („richtig-negative" Befunde);
- c) Frauen mit falsch-positiven Ergebnissen, bei denen demnach die Mammographie einen Verdacht auf Brustkrebs ergibt, obwohl gar keine Krebserkrankung vorliegt; (diese Fälle

²⁾ Siehe z.B. <http://www.forbes.com/sites/ionentine/2013/05/30/angelina-jolies-breast-cancer-stirs-debate-over-mandatory-screening/> (letzter Aufruf 30.05.2013)

³⁾ Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass auch die Möglichkeit der Diagnostik mittels Ultraschalluntersuchung und Magnetresonanztomographie besteht. Diese werden jedoch zur Früherkennung nur sehr selten und nur bei bestimmten Patientengruppen eingesetzt.

gehen mit Folgeuntersuchungen und in einigen Fällen sogar mit unnötigen Operationen einher, meistens auch mit einer psychischen Belastung der Frauen);

- d) Frauen, bei denen im Rahmen eines Mammographie-Screenings zwar ein Tumor entdeckt wird, der aber (wäre er nicht im Rahmen der Mammographie aufgefallen) nie diagnostiziert und klinisch relevant geworden wäre (diese Frauen wären zwar **mit** einem Brustkrebs, aber nicht **an** diesem Brustkrebs gestorben);
- e) Frauen mit falsch-negativen Ergebnissen, bei denen demnach die Mammographie keinen Hinweis auf einen Brustkrebs ergibt, obwohl dieser tatsächlich vorhanden ist. Ein Teil dieser Tumore werden zu einem späteren Zeitpunkt und oft klinisch diagnostiziert;
- f) Frauen, die zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung keinen Brustkrebs aufweisen, aber im Zeitraum zwischen zwei Screening-Untersuchungen einen Brustkrebs entwickeln, der dann klinisch diagnostiziert wird (sogenannte "Intervall-Krebse");
- g) Frauen, bei denen im Rahmen eines Mammographie-Screenings zwar ein Tumor entdeckt wird, der sich jedoch in einem solch fortgeschrittenen Stadium befindet, dass sich das Ergebnis der Behandlung nicht vom Ergebnis nach einer später klinisch gestellten Diagnose unterscheidet (das heisst, die Mammographie-Diagnose geht nicht mit einer verlängerten Lebenszeit bei gleicher oder besserer Lebensqualität einher).

Vor diesem Hintergrund kommt bei der Einschätzung der Wirkung des systematischen Mammographie-Screenings den sozial- und individualethischen Gesichtspunkten, aber auch den rechtlichen und ökonomischen Aspekten eine besondere Bedeutung zu.

1.2 Die Situation in der Schweiz

Die Mammographie als Methode der Brustkrebs-Früherkennung ist in der Schweiz weit verbreitet. Laut Angaben der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2007 (Tabelle 1) haben in der Gruppe der 50 – 59-jährigen 74.6% bereits einmal eine Mammographie durchführen lassen, in der Gruppe der 60 – 69-jährigen waren dies 81.2%. Davon wurden 25.0%, respektive 26.9% innert 12 Monaten durchgeführt, wovon der überwiegende Teil aus Gründen der Früherkennung durchgeführt wurde. Tendenziell nahmen eher Schweizerinnen als Ausländerinnen und Frauen mit tieferem Bildungsniveau die Möglichkeit der Früherkennung wahr. Frauen, die eine Mammographie durchführen liessen, kamen häufiger aus der Romandie (52.8%) und der italienischen Schweiz (57.3%). Da letztere über kein kantonales Screening-Programm verfügt, ist insgesamt von einer hohen Rate opportunistischer Screenings in der Schweiz auszugehen, zumindest in urbanen Gebieten. Die genannten Zahlen und die Angaben in Tabelle 1 beziehen sich also auf die **gesamtschweizerische** Situation; die Zahlen innerhalb der kantonalen Screening-Programme weichen hiervon zum Teil erheblich ab. Einige Aspekte zu diesen Besonderheiten in den Screening-Programmen wurden publiziert [Chamot et al., 2007; Ess et al., 2010; Bulliard et al., 2011; Bulliard et al., 2004].

Charakteristika	Untersuchung jemals	Untersuchung in den letzten 12 Monaten	Prozentsatz*
Alter			
20–29	7,3 (5,7–9,4)	2,5 (1,6–3,8)	51,6 (38,7–64,2)
30–39	18,0 (15,8–20,3)	4,0 (3,0–5,3)	45,2 (38,4–52,1)
40–49	42,5 (39,6–45,5)	10,6 (8,9–12,6)	53,6 (49,1–58,1)
50–59	74,6 (71,6–77,3)	25,0 (22,5–27,7)	78,9 (75,7–81,7)
60–69	81,2 (78,8–83,5)	26,9 (24,3–29,8)	82,5 (79,8–84,9)
70–79	66,0 (62,5–69,3)	14,2 (11,9–16,8)	77,9 (73,9–81,5)
80+	48,4 (43,6–53,2)	6,7 (4,9–9,2)	72,7 (65,8–78,6)
Alter alternativ			
20–24	6,6 (4,2–10,2)	2,6 (1,3–4,9)	58,2 (35,2–78,1)
25–34	10,6 (8,8–12,7)	2,6 (1,8–3,7)	45,0 (35,8–54,7)
35–44	29,4 (26,9–31,9)	6,4 (5,2–7,9)	47,7 (42,6–52,9)
45–54	59,6 (56,4–62,7)	19,3 (16,9–21,9)	69,5 (65,7–73,1)
55–64	82,2 (79,7–84,4)	27,2 (24,7–30,0)	80,7 (77,8–83,3)
65–74	73,4 (70,4–76,2)	20,6 (18,1–23,4)	81,6 (78,5–84,4)
75+	55,6 (52,1–59,1)	9,1 (7,3–11,2)	73,7 (69,1–77,9)
Nationalität			
Schweizerinnen	47,6 (46,2–48,9)	13,2 (12,4–14,1)	71,7 (69,9–73,4)
Ausländerinnen	40,3 (36,5–44,1)	12,5 (10,2–15,3)	70,3 (64,4–75,6)
Bildung			
obligatorische Schule	55,0 (51,7–58,2)	15,4 (13,1–17,9)	73,8 (69,6–77,6)
Sekundarstufe II	46,1 (44,5–47,7)	12,9 (11,9–14,0)	71,9 (69,8–73,9)
Tertiärstufe	41,3 (38,7–44,0)	12,1 (10,5–13,9)	67,9 (63,7–71,7)
Sprachregion			
Deutsche Schweiz	43,5 (42,0–45,1)	10,6 (9,7–11,6)	68,2 (65,9–70,4)
Französische Schweiz	52,8 (50,5–55,1)	19,4 (17,7–21,2)	77,6 (75,0–80,1)
Italienische Schweiz	57,3 (53,2–61,3)	19,5 (16,4–23,1)	80,0 (75,2–84,1)
8 Regionen			
GE, VD, VS	54,0 (51,1–56,8)	20,3 (18,2–22,6)	79,0 (75,8–81,8)
FR, JU, NE	48,9 (45,4–52,3)	17,8 (15,4–20,4)	73,9 (69,4–77,9)
AG, BE, SO	45,2 (42,5–47,9)	11,0 (9,4–12,8)	66,6 (62,7–70,2)
BS, BL	50,9 (45,3–56,6)	11,2 (8,1–15,2)	72,9 (65,5–79,3)
Zürich	43,5 (40,3–46,7)	10,7 (8,8–12,9)	68,3 (63,5–72,7)
Ostschweiz	39,4 (35,7–43,3)	9,1 (7,2–11,5)	70,0 (64,1–75,3)
Zentralschweiz	39,8 (36,3–43,4)	9,8 (7,9–12,1)	65,1 (59,3–70,4)
Tessin	57,0 (53,1–61,0)	19,4 (16,4–22,8)	79,8 (75,1–83,8)
Total	46,4 (45,1–47,7)	13,1 (12,3–14,0)	71,4 (69,8–73,1)

*Prozentsatz, bei denen die letztmals durchgeführte Untersuchung als Vorsorgeuntersuchung oder «Check-up» durchgeführt worden ist

Tabelle 1: Anteil der Frauen in der Schweizerischen Bevölkerung ab 20 Jahren (in Prozenten und 95% Konfidenzintervall), welche jemals resp. in den letzten 12 Monaten vor der Umfrage eine Mammographie (incl. systematisches und opportunistisches Screening) in Anspruch genommen haben; selbstberichtete Angaben auf der Basis der Schweizerischen Gesundheitsbefragung 2007. Quelle: Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011–2015, Oncosuisse, Bern, 2011

In der Schweiz bestehen systematische Screening-Programme in den Kantonen Bern, Freiburg, Genf, Graubünden, Jura (inkl. Berner Jura), Neuenburg, St. Gallen, Thurgau, Waadt und Wallis (vgl. Abbildung 2). Die Kantone Basel-Stadt und Tessin haben sich entschieden ein solches Programm einzuführen. In den übrigen Kantonen gibt es bis heute keine Screening-Programme,

jedoch sind in einigen Kantonen hierzu Vorbereitungen im Gange (z.B. LU, SO, ZG). Alle Programme sind mittlerweile dem 2008 gegründeten Verband *swiss cancer screening* beigetreten, der um die Einführung, Aufrechterhaltung und Dokumentation von hohen, einheitlichen Qualitätsnormen bezüglich der Durchführung der Untersuchung, der verwendeten Geräte und der Qualifikation des Personals bemüht ist. Die Teilnehmeraten variieren in den einzelnen Programmen und erreichen eine Rate von 30 bis 60%. Es ist davon auszugehen, dass diese Raten vor allem durch das konkurrierende "opportunistische Screening" bedingt sind.

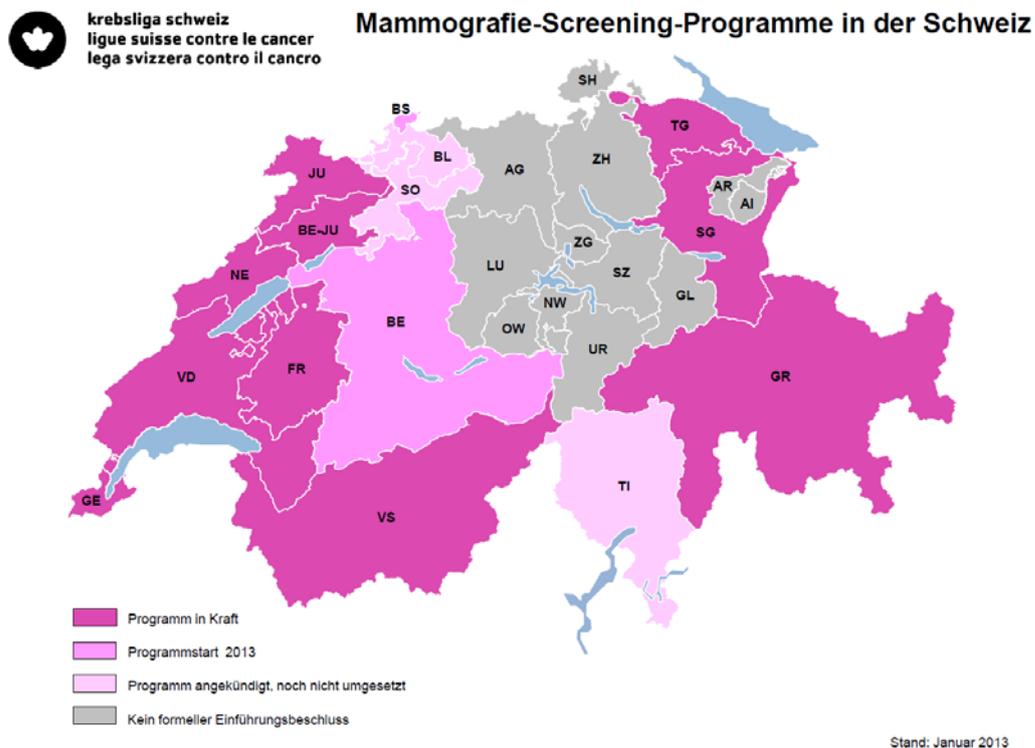


Abbildung 2: Mammographie-Screening-Programme in der Schweiz

(Quelle: http://assets.krebsliga.ch/downloads/schweizerkarte_programme_vorstosse_aktivitaeten_d.pdf Letzter Aufruf 14.10.2013)

Eine umfassende Evaluation der Ergebnisse bezüglich der Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität sowie weiterer wichtiger Kenngrössen dieser kantonalen Programme liegt noch nicht vor. Eine erste Evaluation der am längsten bestehenden Programme (in den Kantonen Genf, Waadt und Wallis seit 1999) war geplant und soll Ende 2013 veröffentlicht werden. Ergebnisse dieser Evaluation lagen zum Zeitpunkt der Bearbeitung dieses Berichts noch nicht vor. *Swiss cancer screening* hat dem Fachgremium des Swiss Medical Board im April 2013 einen Monitoring-Bericht "Mammographiescreening Schweiz, 2010" zur Verfügung gestellt, welcher sich auf "die eigentliche Zielgruppe der 50-69-jährigen Frauen in den über das ganze Jahr 2010 laufenden 5 Programmen aus der Westschweiz" beschränkt. Er stellt weder die gesamtschweizerische Situation dar, noch handelt es sich um eine wissenschaftliche Evaluation.

Gemäss Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV; SR 832.112.31) wird die Mammographie von der Krankenversicherung vergütet, wenn die Untersuchung zur "Diagnostik bei dringendem

Verdacht auf eine Brustpathologie" erforderlich ist (zum Beispiel ein tastbarer Knoten in der Brust) oder die Kantonsregierung ein Mammographie-Screening-Programm verabschiedet hat. Damit ein kantonales Programm zugelassen und die Kosten für die apparative Untersuchung zu Lasten der OKP abgerechnet werden können, müssen vordefinierte Qualitätsanforderungen und -kriterien⁴ erfüllt sein. Gemäss KLV⁵ haben im Rahmen der kantonalen Programme alle Frauen ab 50 mit Wohnsitz im entsprechenden Kanton alle 2 Jahre Anspruch auf eine Mammographie.

1.3 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob mit dem systematischen Mammographie-Screening Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden können, damit die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität⁶ der betroffenen Frauen verlängert und letztlich auch die Sterblichkeit an Brustkrebs verringert werden kann. Es werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen des Screenings (z.B. Übertherapie oder psychischer Stress bei falsch-positiven Untersuchungsergebnissen) sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beurteilt.

Grundlage der Beurteilung ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 31. Oktober 2011".

Dementsprechend werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Soweit möglich, wird dabei auf Studien und publizierte Erhebungen abgestützt. Um konkrete Aussagen machen zu können, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen. Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil bezüglich ihrer

- ethischen Aspekte und
- rechtlichen Aspekte

diskutiert.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

⁴ Die Qualitätsanforderungen für die kantonalen Programme sind durch die bundesrätliche Verordnung vom 23. Juni 1999 über die Qualitätssicherung bei Programmen zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie (SR 832.102.4) festgelegt.

⁵ Die KLV ermöglicht ein kassenpflichtiges Screening ab Alter 50 im Rahmen der kantonalen Programme ohne eine eigene Altersobergrenze festzusetzen. Diese Programme sehen Altersgrenzen 50-69, 50-70 und (1 Kanton) 50-74 vor. SwissCancer Screening geht selber von einer Zielgruppe der 50-69jährigen Frauen aus und in der Literatur wird das Alter 69 als "almost 'natural' cut-off age" für die "usefulness of screening in older age groups" beschrieben [van der Maas., 2001].

⁶ Hierzu zählt z.B. eine Erhöhung der Rate von brusterhaltenden Eingriffen, weniger (aggressive) Chemotherapien etc.

1.4 Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirkung des Mammographie-Screenings wurde zuerst nach qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht. Meta-Analysen von RCTs sind, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, generell mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Eingeschlossen wurden Publikationen zu RCTs, in denen Frauen randomisiert einer Interventionsgruppe mit und einer Kontrollgruppe ohne systematische Mammographie zugeteilt wurden. Die Publikationen mussten Rückschlüsse auf die Frauen in der Altersgruppe von 50 - 69 Jahren zulassen. Ergebnisse von Beobachtungsstudien werden ergänzend dargestellt.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe⁷ (und Kombinationen, als freier Text, in Titel und Abstract und als MeSHterm) :

- Breast Cancer
- Mammography
- Mass screening
- Review

Die Auswahl der Publikationen wurde auf die englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Die Suche erfolgte jedoch nur mit den obengenannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Der Verlauf der Literatursuche ist in Abbildung 3 dargestellt.

Eine Liste mit als relevant eingestuften Publikationen wurde den oben genannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie im Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten zur Kenntnis gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab Hinweise auf weiterführende Sekundärliteratur, jedoch keine Hinweise auf weitere Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen.

In die Beurteilung eingeschlossen wurden alle Meta-Analysen zu RCTs, die mit der Zielsetzung durchgeführt wurden, den Einfluss der Früherkennung mittels eines Mammographie-Screening-

⁷ Eine Suchstrategie für PubMed lautete z.B.: (((breast cancer[Title/Abstract] AND mammography[Title/Abstract]) AND ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields])) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND ("2008/01/01"[PDAT]: "3000"[PDAT])

Programmes auf die krankheitsspezifische Mortalitätsrate zu untersuchen und bei denen in der Interventionsgruppe eine Früherkennungsuntersuchung mittels Mammographie durchgeführt worden war gegenüber einer Kontrollgruppe, in der keine Mammographie geplant war ("Einschlusskriterium"). Gab es zu einer Studie mehrere Veröffentlichungen (zum Beispiel mit Publikation von Zwischenergebnissen), wurde jeweils die letzte Veröffentlichung zur Studie berücksichtigt.

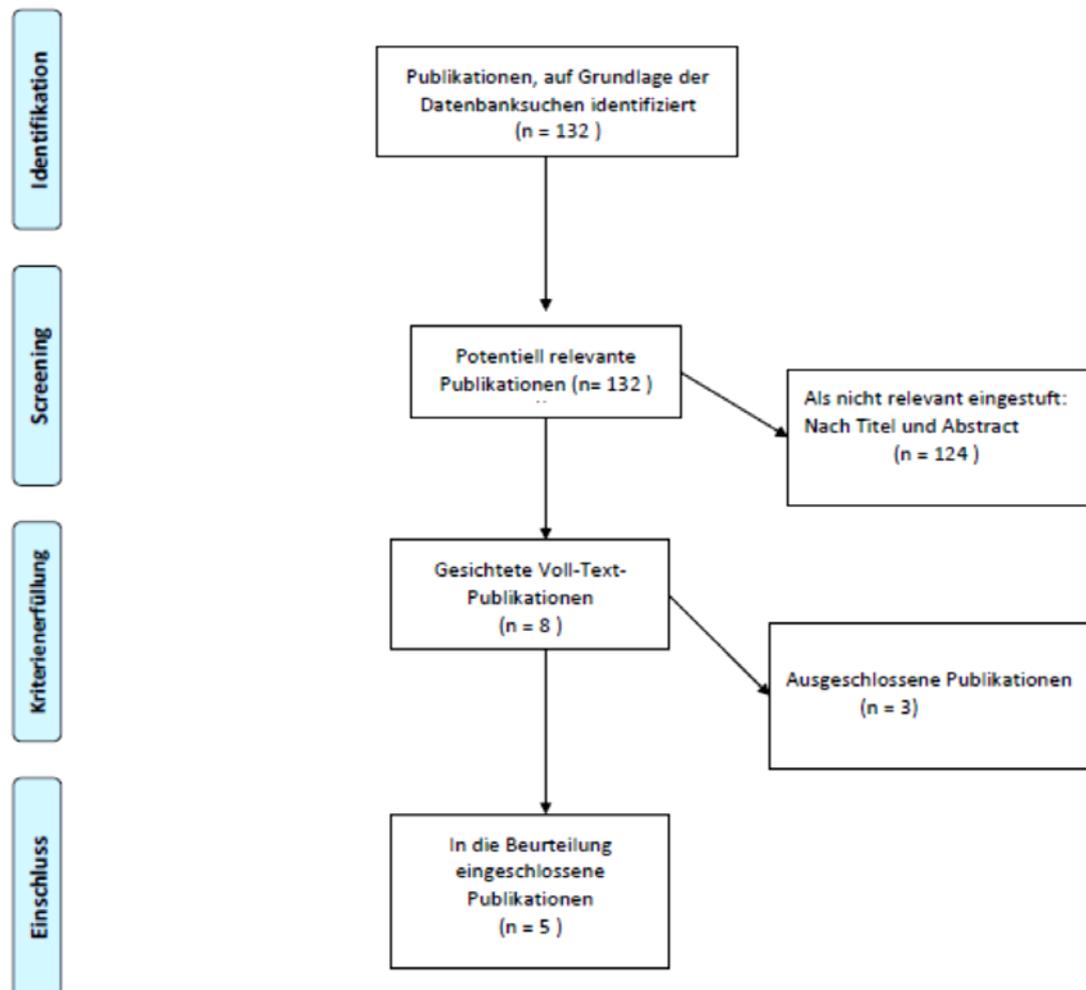


Abbildung 3: Verlauf der Literatursuche (Stichtag 5.4.2013)

Die Qualitätsbewertung der identifizierten und in die Bewertung eingeschlossenen Literatur erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Gutachter gemäss des Vorgehens des Scottish

Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁸. Die Publikationen wurden dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

Geringe Bias-Vermutung	A	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
Niedrige bis mässige Bias-Vermutung	B1	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
Mässige bis hohe Bias-Vermutung	B2	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews eventuell zu erwarten.
Hohe Bias-Vermutung	C	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

Tabelle 2: Kategorien für die Qualitätsbeurteilung

⁸ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>; die Checklisten folgen nun dem Beurteilungsschema von GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

2 Medizinische Wirkungen

2.1 Erwünschte Wirkungen

Zur Wirksamkeit des systematischen Mammographie-Screenings sind bisher 8 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) im Zeitraum von 1963 bis 1991 durchgeführt worden⁹. Ein Überblick über die Charakteristika dieser Studien ist in Anhang A3 dargestellt. Es muss hier deutlich darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse dieser Studien aus verschiedenen Gründen nicht mehr ohne weiteres auf die heutige Situation übertragen werden können:

1. In den letzten Jahren hat sich die radiologische Technik und Befundbeurteilung radikal geändert: während in den RCTs häufig nur eine Mammographie in einer Ebene mit Negativ-Film-Technik und einem einzigen Beurteiler durchgeführt wurde, gilt in den heutigen systematischen Screening-Programmen eine Mammographie in Digital-Technik mit mindestens zwei Ebenen und mindestens zwei unabhängigen Beurteilern als Standard [Souza et al., 2013; Bluekens et al., 2012].
2. Viele Risikofaktoren für die Entwicklung eines Brustkrebses haben sich seit der Durchführung der RCTs geändert: zu nennen sind hier (u.a.) ein veränderter Gebrauch von Genussmitteln (Tabak, Alkohol), eine veränderte Praxis bei der hormonalen Ersatztherapie in der Menopause und ein höheres Durchschnittsalter der Frauen bei der Geburt des ersten Kindes.
3. Die Möglichkeiten der Brustkrebsbehandlung haben sich durch die Einführung neuer Medikamente, verbesserter Bestrahlungstechniken und neuer chirurgischer Verfahren erheblich verbessert.

Da aber keine bessere Evidenz aus randomisierten Studien als die aus diesen obgenannten RCTs besteht, haben alle bisher vorgelegten Reviews und Meta-Analysen auf diese Studien zurückgegriffen. Diese werden im folgenden Abschnitt (2.1.1) dargestellt. Weitere Studien (Beobachtungsstudien) werden in Kapitel 2.1.2 dargestellt.

2.1.1 Ergebnisse von Reviews und Meta-Analysen

Insgesamt konnten 5 Reviews und Meta-Analysen identifiziert werden, die die Wirksamkeit des Mammographie-Screenings auf die brustkrebspezifische Mortalität untersucht haben und nach 2008 publiziert wurden¹⁰. Weitere, als die in den Reviews beschriebenen RCTs, konnten nicht identifiziert werden.

⁹ Der „Canadian Trial“ und der „Two-County-Trial“ werden von einigen Autoren jeweils als zwei separate Studien dargestellt.

¹⁰ Eine Übersicht über die vor 2008 publizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen findet sich in der Publikation von Gøtzsche und Nielsen [Gøtzsche et al., 2011].

Die neueste Meta-Analyse von randomisierten Studien zur Wirksamkeit des systematischen Mammographie-Screenings wurde im Oktober 2012 vom *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* veröffentlicht [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012]. Das Panel hat hierbei auf die Ergebnisse der Literatursuche eines Cochrane Review von Gøtzsche und Nielsen [Gotzsche et al., 2011] zurückgegriffen. In der Literatursuche des Cochrane-Reviews wurden alle bis zum 22. November 2008 publizierten relevanten Publikationen berücksichtigt. Die Autoren konnten insgesamt 8 Studien identifizieren, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Konzeption der Studie als randomized clinical trial (RCT)
- Nur Einschluss von Frauen ohne vorangegangene/bestehende Brustkrebserkrankung
- Durchführung einer Mammographie in der Interventionsgruppe, während die Kontrollgruppe nicht mittels Mammographie gescreent wurde.

Die Altersgruppe der eingeschlossenen Frauen umfasste in den identifizierten Studien den Bereich von 39 bis 74 Jahren.

Das *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* ermittelte das relative Sterberisiko auf der Basis von 9 Studien (Der Edinburgh-Trial (siehe Anhang A3) wurde wegen erheblichem Bias-Risiko von der Berechnung ausgeschlossen). Sie ermittelten für die brustkrebsspezifische Mortalität in der Screening-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ein relatives Risiko von 0.80 (95% Konfidenzintervall 0.73 – 0.89, siehe Abbildung 4).

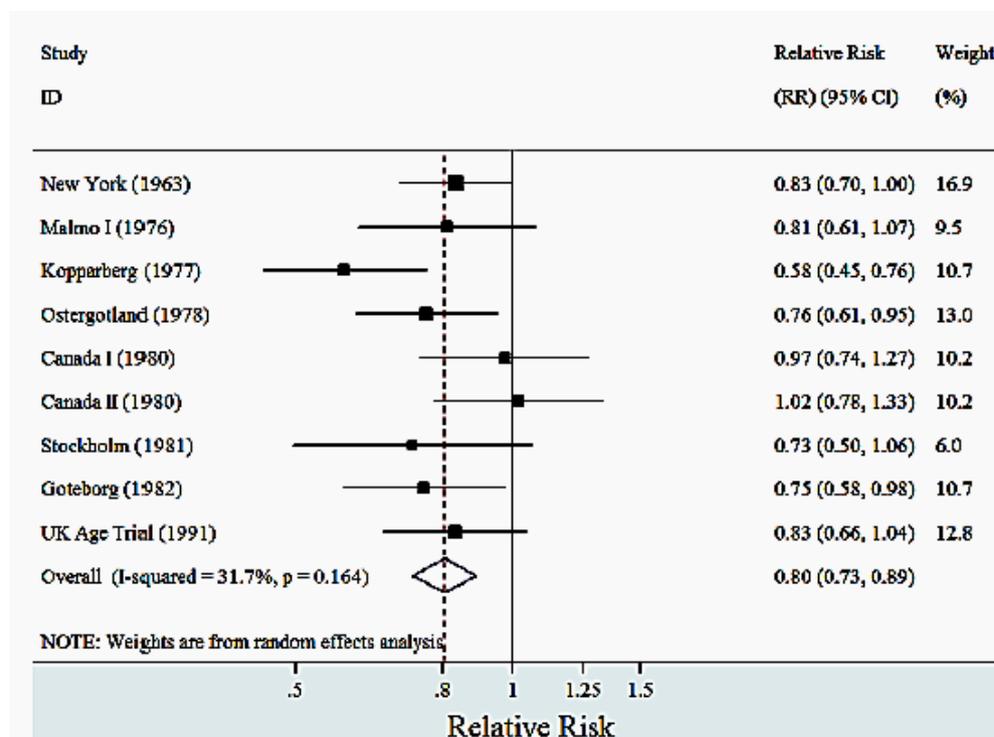


Abbildung 4: Ergebnisse der Meta-Analyse des *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012]

Auch **Gøtzsche und Nielsen** haben im Rahmen eines Cochrane Reviews die Ergebnisse der Studien mittels einer "fixed-effect" Meta-Analyse ausgewertet [Gøtzsche et al., 2011]. Dabei wurde der Edinburgh Trial wegen seines Verzerrungspotenzials ebenfalls nicht berücksichtigt. Nach 13 Jahren follow-up betrug das relative Risiko, an Brustkrebs zu versterben, in der Screening Gruppe 0.81 (95% Konfidenzintervall 0.74 bis 0.87); das Brustkrebscreening führte also zu einer relativen Risikominderung von 19%. Betrachtet man nur die Gruppe der über 50-jährigen Frauen, betrug das relative Risiko 0.77 (95 % Konfidenzintervall 0.69 bis 0.86), (s. Abbildung 5). Bei Ausschluss aller Studien, bei denen das Verzerrungspotenzial als eher hoch eingeschätzt wurde, betrug das relative Risiko jedoch nur noch 0.94 (95% Konfidenzintervall 0.77 bis 1.15) und war statistisch nicht mehr signifikant. Bei den Studien mit höherem Verzerrungspotenzial betrug das relative Risiko dagegen 0.70 (95% Konfidenzintervall 0.62 bis 0.80).

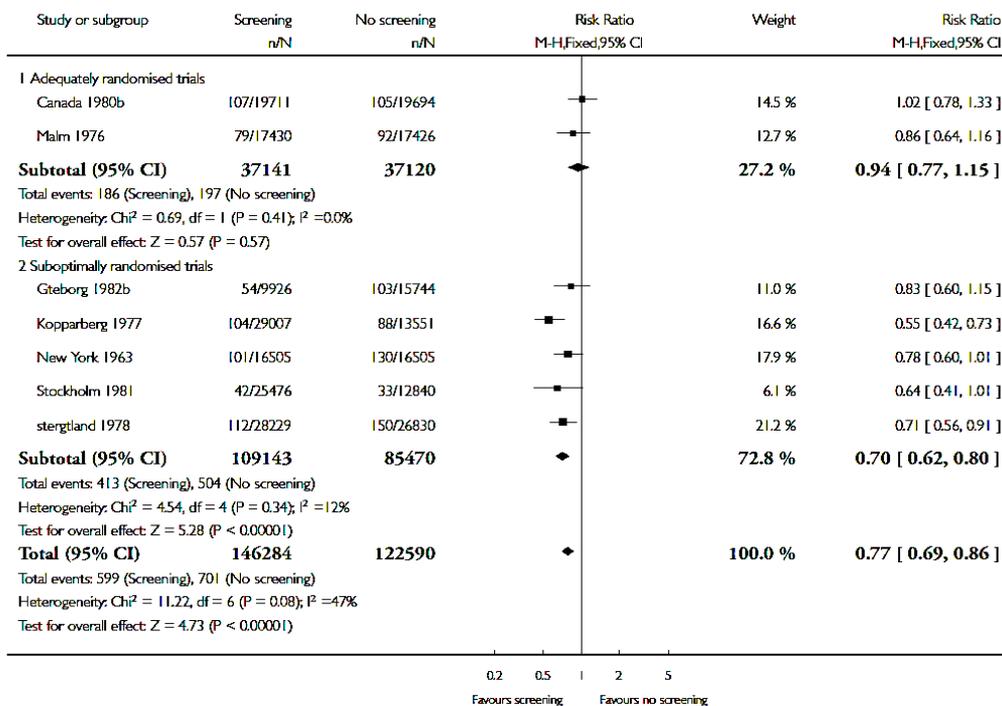


Abbildung 5: Ergebnisse der Studienanalysen bezüglich der brustkrebspezifischen Mortalität bei erfolgtem Brustkrebscreening versus Kontrollgruppe bei Frauen mit einem Mindestalter von 50 Jahren (Malmö-Studie 55 Jahre); Follow-up-Dauer 13 Jahre [Gøtzsche et al., 2011]

Die **U.S. Preventive Services Task Force** [Nelson et al., 2009] bestimmte in einer eigenen Meta-Analyse das relative Risiko für die brustkrebspezifische Mortalität zu 0.86 (95% Konfidenzintervall 0.75 bis 0.99) bei Frauen in der Altersgruppe 50 - 59 Jahre und zu 0.68 (95% Konfidenzintervall 0.54 bis 0.87) in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre, wenn sie gescreent wurden. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 14%, respektive 32% mit einem Varianzgewichteten Durchschnitt von 19%.

Die **Canadian Task Force on Preventive Health Care** [Tonelli et al., 2011] schätzt das relative Risiko für die brustkrebspezifische Mortalität für die Screening-Gruppe versus Kontrollgruppe auf 0.79 (95% Konfidenzintervall 0.68 bis 0.90) für Frauen im Alter von 50 - 69, was einer relativen Risikoreduktion von 21% entspricht.

Ein weiteres systematisches Review von **Duffy** [Duffy SW et al., 2012] kommt zu einem ähnlichen Ergebnis und ermittelte ein relatives Risiko von 0.79 (95% Konfidenzintervall 0.73 bis 0.86) in allen Altersgruppen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Meta-Analysen der bestehenden randomisiert-kontrollierten Studien zum Effekt des systematischen Mammographie-Screenings kleine Differenzen in den Ergebnissen aufweisen (vgl. Tabelle 3), was auf den Einschluss von unterschiedlichen Altersgruppen und Studien (z.B. Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung des UK Age Trials) und Verwendung unterschiedlicher statistischer Verfahren zurückzuführen ist. Weiter kann festgehalten werden, dass die Durchführung eines systematischen Screenings gemäss der Auswertung der bestehenden RCTs zu einer **relativen Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität von circa 20%** führt. Die **Gesamtmortalität wurde hingegen nicht beeinflusst**.

Review	RR (95 % Konfidenzintervall)	Bewertung des Review*
Independent UK Panel	0.80 (0.73 – 0.89)	A
Gøtzsche und Nielsen	0.77 (0.69 – 0.86), für Frauen über 50 Jahre.	A
Nelson et al.	0.81 (gewichteter Durschnitt für Frauen von 50 bis 69 Jahren)	A
Tonelli et al.	0.79 (0.68 – 0.90), für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren	./ ¹
Duffy et al.	0.79 (0.73 – 0.86) für alle Altersgruppen	./ ²

* Die Bewertung bezieht sich auf die in **Tabelle 2** genannten Kriterien und auf die interne Validität der Reviews, nicht jedoch auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den jeweils eingeschlossenen Einzelstudien. ¹ Das Review hat keine eigene meta-analytische Auswertung dokumentiert; ² Auch in der Publikation von Duffy wurde offensichtlich keine eigene Berechnung durchgeführt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Reviews zur relativen Risikoreduktion bezüglich brustkrebspezifischer Mortalität durch systematisches Mammographie-Screening

Für die Beurteilung der Wirksamkeit des systematischen Mammographie-Screenings ist jedoch nicht die relative, sondern die **absolute** Risikoreduktion massgebend. Die absolute Risikoreduktion hängt von mehreren Faktoren ab:

- dem Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung, da die Inzidenz und Mortalität altersabhängig variiert;
- dem Zeitraum, während dem das systematische Screening durchgeführt wird;
- der Dauer des follow-up nach Durchführung des Screenings.

In der Analyse von sieben RCTs von Gøtzsche und Nielsen¹¹ traten nach einer gewichteten, mittleren Screening-Programmdauer von 6.2 Jahren und 13 Jahren follow-up in der Altersgruppe ab 50 Jahren bei 146'284 Frauen in der Screening-Gruppe 599 Brustkrebstodesfälle auf. Dies entspricht einem **absoluten (Todesfall-)Risiko** von **0.41%**. Bei den 122'590 Frauen in der Kontrollgruppe traten 701 Brustkrebstodesfälle auf. Dies entspricht einem absoluten Risiko von **0.57%**; die absolute Risikoreduktion durch das Screening beträgt somit 0.16 Prozentpunkte. Bezogen auf 10'000 Frauen bedeutet dies, dass 41 Frauen in der Screening-Gruppe und 57 Frauen in der Kontrollgruppe an Brustkrebs verstarben und somit wegen des Screenings in den 13 Jahren follow-up 16 Frauen weniger an Brustkrebs verstarben¹².

Das **absolute (Erkrankungs-)Risiko** für eine diagnostizierte Brustkrebserkrankung betrug in der Screening-Gruppe **1.75%** und **1.40%** in der Kontrollgruppe. Bezogen auf 10'000 Frauen bedeutet dies, dass 175 Frauen in der Screening-Gruppe mit Brustkrebs diagnostiziert werden, während es in der Kontrollgruppe 140 Frauen sind und somit wegen des Screenings 35 Frauen mehr mit Brustkrebs diagnostiziert werden.

2.1.2 Ergebnisse von Beobachtungsstudien

Harris et al. [Harris et al., 2011] untersuchten in einem systematischen Review 17 Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) zum Effekt des Mammographie-Screenings auf die brustkrebs-spezifische Mortalität bei Frauen im Alter von 50 - 69 Jahren. Die Ergebnisse variierten in einem sehr weiten Bereich, von keiner Risikoreduktion bis zu einer mehr als 50-prozentigen Risikoreduktion durch das Screening. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien gibt Tabelle 4.¹³

¹¹ Dies entspricht im Wesentlichen auch dem Ansatz des *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening*: beide haben den Edinburgh-Trial ausgeschlossen, das UK Panel hat allerdings zusätzlich den UK-Age Trial berücksichtigt, der jedoch nur Frauen von 39-41 Jahren einschloss.

¹² Die Gesamtmortalität wird nicht beeinflusst (s. vorhergehende Seite), da die Frauen zwar nicht an Brustkrebs, aber an anderen Erkrankungen, z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben. Insofern geht der Anteil der Frauen, die vor dem Tod an Brustkrebs gerettet werden können, in den übrigen Todesursachen „unter“ (Vermengungseffekt). Auch kann über den weiteren Verlauf des Gesundheitszustandes der an Brustkrebs erkrankten Frauen über den Beobachtungszeitraum von 13 Jahren hinaus mangels Daten keine Aussage gemacht werden.

¹³ Die Detailreferenzen zu den Einzelstudien sind der Publikation von Harris et al. zu entnehmen.

	Publikation	Land	Studienperiode	Follow-up	RRR
1	Törnberg 2006	Skandinavien	1986-1999	10 Jahre	keine
2	Jorgensen 2010	Dänemark	1997-2006	10 Jahre	1-2% pro Jahr
3	Broeders 2001	Niederlande	1969-1997	>20 Jahre	6-16%
4	Jonsson 2003	Schweden	1974-1998	22 Jahre	ca. 7%
5	Jonsson 2001	Schweden	1979-1997	10.6 Jahre	12%
6	Anttila 2002	Finnland	1986-1997	10 Jahre	19%
7	Otto 2003	Niederlande	1980-1999	12 Jahre	20%
8	Jonsson 2007	Schweden	1988-1999	11 Jahre	20%
9	Sarkeala 2008	Finnland	1974-1985 1992-2003	9.8 Jahre	22%
10	Tabar 2003	Schweden	1958-1997	20 Jahre	23%
11	Olsen 2005 Olsen 2007	Dänemark	1991-2001	10 Jahre	25%
12	Swedish Organized Service Screening Evaluation Group 2006	Schweden	1958-2001	20 - 44 Jahre	27%
13	Duffy 2010	England	1974-2004	10 Jahre	28%
14	Parvinen 2006	Finnland	1976-2001	15 Jahre	36%
15	Gorini 2004	Italien	1985-2000	15 Jahre	42 - 65%
16	Asunce 2007	Spanien	1986/1990 vs. 1997/2001	11 Jahre	42 %
17	Garne 1997	Schweden	1964-1992	16 Jahre	43%

RRR: Relative Risikoreduktion

- Keine Studie macht Angaben zur absoluten Risikoreduktion mit Konfidenzintervallen
- Keine Studie macht Einschätzungen zum unabhängigen Effekt des Screenings auf die brustkrebspezifische Mortalität
- Keine Studie nimmt Korrekturen für BK-Behandlung als potenziellen Confounder vor

Tabelle 4: Ergebnisse der eingeschlossenen Beobachtungsstudien in Harris et al.

Einige der eingeschlossenen Studien hatten sehr lange Beobachtungszeiträume und schlossen zum Teil auch Brustkrebstodesfälle vor der Einführung des Screenings mit ein. Die Autoren stellen fest, dass das systematische Screening die brustkrebspezifische Mortalität zwar senkt, der Effekt aber wahrscheinlich kleiner ist als in den randomisierten Studien vorhergesagt.

Njor et al. nahmen eine ähnliche Analyse wie Harris und Kollegen vor [Njor et al., 2012]; allerdings beschränkten sie sich in ihrer Analyse auf Studien, die lediglich die brustkrebspezifische Mortalität nach Beginn der Screening-Untersuchungen berücksichtigt ("Incidence-based" oder "refined" mortality-Methode). Allerdings können bei dieser Methode mehrere Varianten unterschieden werden, je nach dem Verhältnis der Abgrenzungsperiode zur Dauer des follow-up für einen Brustkrebstodesfall. Die beiden Zeiträume können identisch sein oder die Abgrenzungsperiode fällt kürzer aus, was natürlich zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Ebenso können

sich die Studien dahingehend unterscheiden, welche Methode zur Abschätzung der erwarteten brustkrebspezifischen Mortalität in der Kontrollgruppe verwendet wird. Die Autoren konnten 20 Studien identifizieren, die ihre Einschlusskriterien erfüllen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien¹⁴.

	Publikation	Land	Jahre Screening	RR	95 % Konfidenzintervall
1	Hakama 1997	Finnland	≤ 6 Jahre	0.76	0.53 – 1.09
2	Antilla 2002	Finnland	1986-1997	0.81	0.62 – 1.05
3	Paci 2002	Italien	1990-1996	0.81	0.64 – 1.01
4	Olsen 2005	Dänemark	1991-2001	0.75	0.63 – 0.89
5	Sarkeala 2008	Finnland	1992-2003	0.69	k. Angabe
6	Jonsson 2001	Schweden	1979/1986 vs. 1980/1987	0.87	k. Angabe
7	Jonsson 2003	Schweden	1974-1984 1979-1989	0.82	0.71 – 1.05
8	Parvinen 2006	Finnland	1987-1997	0.75	0.49 -1.14
9	Jonsson 2007	Schweden	1989-1996	0.84	k. Angabe
10	Kalager 2010	Norwegen	1996-2005	0.88	0.73 – 1.05
11	Kalager 2010 (Re-Analyse 4 counties, langer follow up)	Norwegen	1996-2005	0.88	0.73 – 1.05
12	Kalager 2010 (Short follow up)	Norwegen	2000-2005	0.99	0.71 – 1.37
13	Tabar 2001	Schweden	Max. 9 Jahre	0.52	0.43 – 0.63
14	Duffy 2002	Schweden	15 – 20 Jahre	0.68	0.60 – 0.77
15	Duffy 2002	Schweden	5 – 10 Jahre	0.82	0.72 – 0.94
16	Asunce	Spanien	Max 11 Jahre	0.58	0.44 – 0.75
17	Sarkeala 2008	Finnland	Max 12 Jahre	0.72	0.51 – 0.97
18	Sarkeala 2008	Finnland	Max 12 Jahre	0.78	0.70 – 0.87
19	SOSSEG 2006	Schweden	11 bis max. 22 Jahre	0.73	0.69 – 0.77
20	Antilla 2008	Finnland	Max. 5 Jahre	0.89	0.81 – 0.98

RR: Relatives Risiko der Screening-Gruppe vs. der Nicht-Screening Gruppe

Tabelle 5: Ergebnisse des Reviews zu Beobachtungsstudien von Njor et al.

¹⁴ Die Detailreferenzen zu den Einzelstudien sind der Publikation von Njor et al. zu entnehmen

Njor et al. schliessen insgesamt aus den Daten, dass der wahrscheinlichste Effekt der Europäischen Screening-Programme auf die brustkrebspezifische Mortalität eine relative Mortalitätsreduktion von 26% (95% Konfidenzintervall 13 bis 36%) beträgt.

Ein Review von Broeders et al., welches 17 Trend-Studien, 20 "Incidence based Mortality"-Studien und 8 Case-Control-Studien auswertete, schätzt den relativen Effekt des systematischen Screenings auf die brustkrebspezifische Mortalität auf eine Grössenordnung, die im Bereich über dem der randomisierten Studien liegt [Broeders et al., 2012].

Kalager et al. analysierten die Daten von 40'075 Frauen mit Brustkrebs in Norwegen [Kalager et al., 2010]. Sie verglichen in einem bestimmten geographischen Bezirk die Ergebnisse einer Gruppe von Frauen mit Screening-Untersuchung mit einer vergleichbaren Gruppe von Frauen vor der Einführung eines Screening-Programms. Ebenso verglichen sie eine Gruppe von Frauen, bei denen aktuell kein Screening durchgeführt wurde mit einer entsprechenden "historischen" Kohorte. Die Sterblichkeitsrate wurde um 7.2 Todesfälle pro 100'000 Personenjahre in der Screening-Gruppe im Vergleich mit einer historischen Screening-Gruppe reduziert (Rate Ratio, 0.72, 95% Konfidenzintervall [CI] 0.63 bis 0.81) und um 4.8 Todesfälle pro 100'000 Personenjahre in der non-screening Gruppe im Vergleich mit einer historischen non-screening Gruppe (Rate Ratio 0.82; 95% Konfidenzintervall [CI], 0.71 bis 0.93; $P < 0.001$ für beide Vergleiche). Somit beträgt die Differenz der Reduktion der Mortalität zwischen den aktuellen und historischen Gruppen, die auf das Screening zurückgeführt werden kann, 2.4 Todesfälle pro 100'000 Personenjahre, oder ein Drittel der gesamten Reduktion von 7.2 Todesfällen.

Berry et al. untersuchten 2005, welcher Anteil der brustkrebspezifischen Mortalitätsreduktion dem systematischen Screening und welcher Anteil der (verbesserten) adjuvanten Krebstherapie zuzuschreiben ist. Sie ermittelten einen Medianwert von 46% für das systematische Screening [Berry et al., 2005]. Dies bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Reduktion auf die verbesserte adjuvante Krebstherapie zurückzuführen ist.

Leive und Stratmann verwendeten einen anderen Ansatz, um die Wirkung des systematischen Mammographie-Screenings abzuschätzen [Leive et al., 2013]. Sie untersuchten auf Bevölkerungsebene Veränderungen in der Sterblichkeit, nach dem Screening-Guidelines für Brustkrebs in den Vereinigten Staaten und dem Vereinigten Königreich herausgegeben wurden. Anhand der Daten aus der WHO Mortality Database schätzten sie die Wirkung des Screenings auf die Mortalität, wobei die zeitlichen Unterschiede bezüglich der Anwendung der Guidelines und das Alter der Personengruppen, für die eine Screening-Untersuchung empfohlen wurde, berücksichtigt wurden. Ferner verglichen sie Brustkrebs mit einem Satz von Krebsarten, für die kein Screening empfohlen wird (respektive existiert). Durch Einschluss dieser "Kontrollgruppe" von Krebserkrankungen konnten sie alle beobachteten und unbeobachteten Unterschiede zwischen den Ländern berücksichtigen, die sich zwar im Laufe der Zeit ändern, aber zwischen den Krebserkrankungen innerhalb der einzelnen Länder konstant bleiben. Unterschiede in der Behandlung einiger Krebsformen und "konkurrierende" Todesrisiken können zum Beispiel solche Faktoren darstellen. Die Ergebnisse von Leive und Stratmann zeigen, dass es einen Rückgang bei der brustkrebspezifischen Mortalität um 12% nach Einführung der Guidelines gab, verglichen

mit den Krebsarten, für die kein Screening existierte. Da in den Altersgruppen, für die eine Screening-Untersuchung nicht empfohlen war, kaum Änderungen in der Mortalität beobachtet wurden, ist dieser Effekt am ehesten auf das Screening zurückzuführen. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Ergebnissen der beobachteten Reduktion von Brustkrebskrankungen im fortgeschrittenen Stadium, wie sie für einige Länder beschrieben sind (z.B. [Bleyer et al., 2012]).

In der bisher längsten follow-up-Analyse zur brustkrebspezifischen Mortalität (39 Jahre für England und 31 Jahre für die Region Oxford) konnten Mukhtar et al. keinen positiven Effekt des systematischen Mammographie-Screenings auf die krankheitsspezifische Mortalität in der weiblichen Bevölkerung nachweisen [Mukhtar et al., 2013].

Andere Arbeiten weisen darauf hin, dass das systematische Mammographie-Screening überwiegend Brustkrebs in einem frühen oder mittleren Stadium aufdeckt, während es keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Inzidenz von fortgeschrittenem oder stark fortgeschrittenem Brustkrebs aufweist, was man bei einem langzeitigen Verlauf eigentlich erwarten würde [Autier et al., 2011b]. Dieser Effekt wird sowohl für die USA [Bleyer et al., 2012], die Niederlande [Nederend et al., 2012], das Vereinigte Königreich [Autier et al., 2012] und Norwegen [Kalager et al., 2012] beschrieben. Dies rückt somit die Bedeutung der unerwünschten Wirkungen in den Vordergrund (Überdiagnose, Überbehandlung s. Kapitel 2.2).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass auch die Beobachtungsstudien, die zeitlich nach den obengenannten RCTs durchgeführt wurden, überwiegend darauf hinweisen, dass das systematische Mammographie-Screening bei Frauen in der Altersgruppe von 50 - 69 Jahren die brustkrebspezifische Mortalität moderat senkt. Der Effekt dürfte gemäss den Beobachtungsstudien allerdings niedriger sein als in den randomisiert kontrollierten Studien vorhergesagt.

Keine Beobachtungsstudie traf eine Aussage darüber, ob ein systematisches Mammographie-Screening durch eine frühzeitige Erkennung eines Brustkrebses auch zu weniger radikalen Operationen respektive weniger aggressiven Chemotherapien führt. Dieser Effekt kann aber nach Meinung der konsultierten Fachspezialisten beobachtet werden.

2.1.3 Diskussion

Die in den randomisiert kontrollierten Studien ausgewiesene Risikoreduktion durch die Screening-Programme muss mit Vorsicht interpretiert werden.

Alle Studien wurden vor 20 bis 50 Jahren gestartet und haben zum Teil erhebliche methodische Schwächen, die das Risiko einer systematischen Verzerrung bergen. Zudem darf generell bezweifelt werden, dass diese Studien die heutige Situation noch adäquat reflektieren.

Wie hoch der Anteil des Mammographie-Screenings an der Risikoreduktion heute ist, ist nach wie vor unklar. Dies ist primär darauf zurückzuführen, dass keine aktuellen RCTs zur Verfügung stehen. Die vorhandenen retrospektiven Registerstudien und andere Beobachtungsstudien liefern sehr widersprüchliche Ergebnisse [Beral et al., 2011a; Tabar et al., 2011]. Dies ist vor allem

der unterschiedlichen Methodik der Beobachtungsstudien geschuldet [Autier et al., 2012a]. "Case-Control"-Studien sind einfach durchzuführen, haben aber den Nachteil, die Wirkung des Screenings zu überschätzen, wenn die Mortalitätsreduktion auf andere Gründe als das Screening zurückzuführen ist. Des Weiteren reflektieren sie analog zu den RCTs die Situation einer 100%igen Teilnahmerate, die in der realen Welt kaum gegeben sein dürfte. Inzidenz-basierte Mortalitäts-Studien fokussieren auf Brustkrebstodesfälle während gleich langer Zeitperioden vor und nach der Einführung von Screening-Programmen. Sie berücksichtigen häufig nicht die allgemeinen Mortalitätstrends, verbesserte Therapiemöglichkeiten und geographische Unterschiede. Die Messung von Inzidenztrends für fortgeschrittenen Brustkrebs ist meistens durch die mangelnde Verfügbarkeit von Krebsregistern eingeschränkt, die detaillierte Informationen über die Krebscharakteristika über längere Zeiträume aufweisen.

Ganz unabhängig von Screening-Programmen nimmt in den industrialisierten Ländern die Mortalitätsrate infolge Brustkrebs ab [Autier et al., 2011a; Autier et al., 2010]. In der wissenschaftlichen Literatur werden für die sinkende brustkrebspezifische Mortalität vielfältige Gründe angeführt. Ein Grund dafür dürfte der Rückgang der Hormonersatztherapie in der Menopause darstellen, welcher spätestens nach Abbruch der *Women's Health Initiative Studie* einsetzte [Chlebowski et al., 2003; Li et al., 2003]. In dieser Studie zeigte sich, dass eine Hormonersatztherapie das Risiko für Brustkrebs Erkrankungen erhöht [Lai et al., 2011; Beral et al., 2011b]. Entscheidender Faktor dürften aber die verbesserten Therapieoptionen bei bestehender Brustkrebs Erkrankung selbst in fortgeschrittenen Tumorstadien sein, die durch Einführung neuer Medikamente, Therapieverfahren und chirurgischer Techniken in den letzten zwei Jahrzehnten möglich wurden und höhere Heilungsraten sowie deutliche Lebensverlängerungen zur Folge hatten [Clarke et al., 2005; Darby et al., 2011].

Auch in der Schweiz ist dieser Trend zu beobachten. Vergleicht man den Zeitraum 1986-1990 mit jenem vom 2006-2010, ist für die gesamte Schweiz generell ein Trend zur höheren Inzidenz von Brustkrebs Erkrankungen und einer gesunkenen Mortalität zu beobachten. Auffällig ist, dass die Inzidenzsteigerung in der französischen Schweiz (also Kantonen mit Screening-Programmen) besonders ausgeprägt ist (höhere Erkennungsrate durch das Screening), sich bei der Mortalität aber nur geringfügige Unterschiede zwischen den Landesteilen finden (vgl. Tabelle 6).

		Gesamtschweiz	Deutschsprachige Schweiz	Französisch- und italienischsprachige Schweiz
Inzidenz	1986 - 1990	93.3 (91.9 – 94.8)	91.0 (89.4 – 92.7)	99.0 (96.3 – 101.8)
	2006 - 2010	108.1 (106.7 – 109.4)	101.5 (100.0 – 103.1)	123.7 (121.1 – 126.4)
	Δ	+ 13.7%	+10.3%	+25.0%
Mortalität	1986 - 1990	36.2 (35.4 – 37.0)	36.8 (35.8 – 37.8)	34.6 (33.1 – 36.2)
	2006 - 2010	23.2 (22.6 – 23.8)	23.8 (23.1 – 24.5)	21.8 (20.8 – 22.9)
	Δ	-35.9%	-35.3%	-37.0%

Angegeben ist die altersstandardisierte Rate (ASR) pro 100'000 Personenjahre. Es handelt sich um **relative** Reduktionen

Tabelle 6: Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs in der Schweiz in zwei Zeitperioden¹⁵

Der Trend zu einer sinkenden Mortalität war in der Westschweiz schon in den Jahren 1990 bis 1999 zu beobachten, obwohl Mammographie-Screening-Programme in den Kantonen Genf, Waadt und Wallis erst im Jahr 1999 implementiert wurden. Dieser Effekt ist nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten primär auf Änderungen in der Brustkrebstherapie zurückzuführen (u.a. Einführung von *Tamoxifen* in der adjuvanten Therapie). Allerdings wird als möglicher Einflussfaktor auch erwähnt, dass sich ab 1995 die statistische Kodierung (Umstellung von ICD 08 auf ICD 10) geändert hat [Lutz et al., 2004].

Unter den erwünschten Wirkungen ist auch zu erwähnen, dass durch Früherkennungskampagnen die betroffene Frauengruppe für die Problematik sensibilisiert wird („breast cancer awareness“) und viele Frauen präventive Massnahmen (regelmässige gynäkologische Konsultation, opportunistische Mammographie) durchführen lassen. Je höher die Rate an opportunistischen Mammographien ist, desto geringer wird die Wirkung des systematischen Screenings.

Zu den erwünschten Wirkungen gehört auch die Beruhigung, welche ein richtig negatives Ergebnis einer Mammographie auf eine Frau ausüben kann, die in Angst vor einer Brustkrebs-erkrankung lebt und gerade deswegen eine Mammographie wünscht. Wie lange diese Wirkung anhält, ist bislang nicht geklärt.

¹⁵ Absolut gesehen haben sich die Mortalitätswerte im Vergleich der beiden Perioden 1986-1990 und 2006-2010 wie folgt verändert: Gesamtschweizerisch: -13 (36,2-23,2); Deutschschweiz: -13 (36,8-23,8); französisch- und italienischsprachige Schweiz: -12,8 (34,6-21,8). Quelle: www.nicer.org/de/statistiken-atlas; letzter Aufruf 18.07.2013.

2.2 Unerwünschte Wirkungen

Zu den unerwünschten Wirkungen des systematischen Mammographie-Screenings zählen die falsch-positiven Ergebnisse, die falsch-negativen Ergebnisse, die Überdiagnostik und die Überbehandlung mit den damit verbundenen Nebenwirkungen sowie die Strahlenbelastung durch die Mammographie.

Falsch-positive Ergebnisse

Hofvind et al. untersuchten im Rahmen einer Literaturrecherche und einer Survey-Erhebung das kumulierte Risiko für falsch-positive Befunde in Mammographie-Screening-Programmen [Hofvind et al., 2012]. Untersucht wurden 20 Mammographie-Screening-Programme in 17 Ländern (1.7 Mio. Initial-Untersuchungen und 5.9 Mio. Folgeuntersuchungen). Das kumulierte Risiko für einen auffälligen, respektive falsch-positiven Befund in der Altersgruppe der Frauen von 50 - 69 Jahre, die falsch-positiv-Rate, betrug knapp **4%**¹⁶ pro Screening-Untersuchungszyklus. Die meisten Frauen wurden nach einem falsch-positiven Befund zunächst mit einer anderen, nicht-invasiven Diagnostik abgeklärt. Das Risiko für eine invasive Nachfolgeuntersuchung (Nadelbiopsie) betrug 2.9% der Frauen mit (falsch) positivem Befund (gepoolter Schätzwert, Range 1.8% bis 6.3%). Das Risiko für eine chirurgische Intervention betrug 0.9% (ohne Konfidenzintervall, da nur eine Studie). Bezogen auf 10'000 am Screening teilnehmenden Frauen und drei Screening-Zyklen sind also insgesamt rund 1'200 auffällige Befunde zu erwarten.

Der Mammographie-Untersuchungsvorgang selbst beeinflusst die Lebensqualität kaum, obwohl manche Frauen die Komprimierung der Brust während der Röntgenaufnahmen als unangenehm oder gar schmerzhaft empfinden [Armstrong et al., 2007]. Zu berücksichtigen sind jedoch die psychologischen Effekte bei falsch-positiven Mammographie-Befunden. Diese können eine erhebliche und andauernde psychische Belastung der Frauen darstellen [Brewer et al., 2007]. Die Belastungen können durchaus über den Zeitpunkt der definitiven Abklärung des Befundes andauern. Viele Frauen erleben ein Gefühl von Angst, Sorge und Abhängigkeit, leiden unter Schlafproblemen, einem negativen Einfluss auf ihre Sexualität und ihrem Verhältnis zu Freunden und ihrer Familie. Brodersen und Siersma beschrieben solche Effekte bis zu 3 Jahren nach einem falsch-positiven Befund [Brodersen et al., 2013]. Allerdings leiden nicht alle Frauen im gleichen Ausmass unter solchen psychologischen Folgen: dies hängt im Wesentlichen von der individuellen Lebenseinstellung und der Verfügbarkeit individueller Bewältigungsstrategien ab. Zu berücksichtigen ist auch die Angst, an Krebs erkrankt zu sein, bevor die Untersuchung durchgeführt wird und die Erleichterung bei der Mitteilung eines unauffälligen Befundes.

¹⁶ Dies entspricht auch ungefähr der Grössenordnung, die für das Screening-Programm im Wallis angegeben wird (Centre valaisan de dépistage du cancer du sein- Rapport d'activités 2010). Zu beachten ist, dass sich die Rate auf die Anzahl der Frauen ohne Brustkrebs bezieht.

Falsch-negative Ergebnisse

Falsch-negative Ergebnisse sind aus methodischen Gründen schwer abzuschätzen und die verfügbare Literatur hierzu ist äusserst spärlich. Wir konnten lediglich zwei Publikationen identifizieren, die diesem Thema nachgingen. Pan und Mitarbeiter analysierten die Daten von 311'193 Mammographien aus dem nationalen Mammographie-Screening-Programm in Taiwan, wo bei Frauen von 50 - 69 alle 2 Jahre eine Mammographie durchgeführt wird [Pan et al., 2012]. In einem retrospektiven Vergleich mit den Aufzeichnungen aus dem Taiwanesischen Krebsregister wurde die Performance von 34 Beurteilern analysiert. Von 1'283 tatsächlichen Brustkrebsfällen im Zeitraum 2004 bis 2007 hatten 176 eine ursprünglich als (falsch-)negativ beurteilte Mammographie. 2008 wurden diese Fälle erneut beurteilt. Die "missing rate" bei dieser erneuten Begutachtung der 176 falsch-negativen Mammographien betrug 8 von 176, oder 4.5%.

Eine ältere Arbeit aus dem Ende der 90er-Jahre schätzt die Rate der detektierbaren, aber falsch negativ beurteilten Mammographien auf 29% [Yankaskas et al., 2001]. Die Arbeit erscheint aber wegen der geringen Fallzahl der beurteilten Mammographien (n=339) und des Studiensettings kaum verwertbar. Hinzu kommt, dass die Qualitätsanforderungen an Geräte und Befundende seither gestiegen sind. Allerdings beschreibt eine neuere Publikation aus den Niederlanden eine ähnliche Grössenordnung, auch wenn die falsch-negativ Rate dort nicht der primäre Untersuchungsgegenstand war [van Breest Smallenburg et al., 2012].

Falsch-negative Ergebnisse sind in der Klinik praktisch nicht von sogenannten "Intervallkrebsen" zu unterscheiden. Intervallkrebsen sind Karzinome, die zwischen zwei Screening-Untersuchungen auftreten, das heisst die erste Screening-Untersuchung ist "richtig negativ" ausgefallen und der Krebs hat sich erst nach dem Untersuchungstermin entwickelt.

Überdiagnose und Überbehandlung

Mit Überdiagnose (*Overdiagnosis*) wird die Diagnose eines Brustkrebses im Rahmen der Mammographie-Screening-Untersuchung bezeichnet, der über die Lebensspanne der Frau niemals klinisch symptomatisch geworden wäre und – hätte keine Screening-Untersuchung stattgefunden – niemals diagnostiziert worden wäre. Überdiagnose ist insofern problematisch, weil zum Untersuchungszeitpunkt der künftige Verlauf dieses pathologischen Befundes nicht abgeschätzt werden kann und somit auch behandelt wird (mit den entsprechenden Folgen für die betroffene Frau und den entsprechenden Kosten, sogenannte Überbehandlung (*Overtreatment*)). Die Schätzung der Überdiagnoserate ist allerdings methodisch komplex [de Gelder R. et al., 2011; Biesheuvel et al., 2007; Duffy et al., 2008; Njor et al., 2007] und je nach angewandter Methode werden Raten von 1% bis 54%, also um einen Faktor 50 differierende Raten in der Literatur beschrieben. Diese weite Spanne erklärt sich vor allem dadurch, dass nicht einheitlich definiert ist, was als Überdiagnose und/oder Überbehandlung zu gelten hat. Bleyer et al. bieten einen Überblick über diese einzelnen Studien [Bleyer et al., 2012].

Massgeblich für die vorliegende Fragestellung ist eine gesellschaftliche Perspektive, also die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle, ausgedrückt als Anteil der Brustkrebsfälle, die während der gesamten follow-up-Periode bei den Frauen, die zum Screening eingeladen

waren, erkannt werden. Der Bezug auf den Anteil der Brustkrebse, die während der Screening-Periode bei den eingeladenen Frauen auftrat, würde einer individuellen Perspektive der betroffenen Frauen entsprechen. Auf Basis der randomisierten Studien, in denen der Kontrollgruppe bis zum Ende der Studie kein Mammographie-Screening angeboten wurde, lässt sich die Überbehandlungs-Rate für zwei Studien errechnen: den Canadian (II)-Trial [Miller et al., 2000] und den Malmö-Trial [Zackrisson et al., 2006]. In der kanadischen Studie betrug die "excess rate" 67 /693 oder 9.7%, im Malmö-Trial 82 /870 oder 10.5% [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening., 2012].

Die neuesten Schätzungen auf Grund methodisch adäquat durchgeführten Analysen von Beobachtungsstudien bestätigen die Ergebnisse aus dem follow-up der randomisierten klinischen Studien, schätzen also den Anteil der Überdiagnosen auf Werte im Bereich von 1 bis 10% [Puliti et al., 2012].

Des Weiteren sind die Nebenwirkungen einer Brustkrebsbehandlung in Erwägung zu ziehen. Diese betreffen zwar auch die Frauen, die sich vor der Brustkrebsbehandlung keinem Mammographie-Screening unterzogen. Da aber im Rahmen des Screenings eben "Überdiagnose" und "Überbehandlungs"-Phänomene auftreten, sind als Folge von Screening-Programmen auch mehr Frauen von solchen Nebenwirkungen betroffen. Die Nebenwirkungen hängen erheblich von der Art der durchgeführten Behandlung ab. Zu nennen sind: die Nebenwirkungen der chirurgischen Behandlung wie allgemeine Komplikationen eines chirurgischen Eingriffs, kosmetisch unbefriedigende Behandlungsergebnisse sowie die Nebenwirkungen einer Chemo- und Bestrahlungstherapie. Eine Chemotherapie führt zu typischen Nebenwirkungen wie Haarausfall, Übelkeit und selten Erbrechen, Müdigkeit, Erschöpfung (Fatigue), Störungen der Blutgerinnung, erhöhte Infektionsrate. Eine Bestrahlungstherapie bei Brustkrebs geht gelegentlich ebenfalls mit Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue) einher, darüber hinaus auch mit dauerhaften Haut- und Gewebeveränderungen. Eine ergänzende Hormontherapie (bei Brustkrebs mit hormonsensiblen Rezeptoren), die oft über mehrere Jahre durchgeführt wird, führt zu Menopausen-ähnlichen Symptomen und in vielen Fällen zu einer herabgesetzten Libido.

Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung durch eine Mammographie spielt bei modernen Mammographiegeräten eine untergeordnete Rolle. Die durchschnittliche Strahlenbelastung durch eine Mammographie-Untersuchung in zwei Ebenen beträgt ca. 0.44 mSv bis 0.56 mSv. Dies ist in Beziehung zu setzen mit der durchschnittlichen effektiven Dosis durch natürliche Hintergrundstrahlung, die circa 3 mSv pro Jahr beträgt [Hendrick, 2010; de Gelder et al., 2011]. Allerdings kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass eine radiologische Untersuchung zu einer geringfügigen Erhöhung der generellen Krebsinzidenz beiträgt.

2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY

Zur Bestimmung der Wirkung des systematischen Mammographie-Screenings in QALY sind verschiedene Situationen zu unterscheiden (siehe auch Seite 2f.). Das Ziel des Mammographie-Screenings ist, Tumore in einem früheren Stadium zu entdecken, damit die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität der betroffenen Frauen verlängert werden kann. Letztlich soll auch die Sterblichkeit an Brustkrebs verringert werden. Im Vordergrund steht hier somit die Gruppe der Frauen mit einem (frühzeitig) erkannten Brustkrebs in der Mammographie (und nachfolgend kurativer Behandlung) gegenüber jener der Frauen mit Brustkrebsdiagnose ohne Screening-Untersuchung; des Weiteren die Anzahl der Brustkrebstodesfälle bei Frauen mit Screening und ohne Screening sowie die Gruppe der Frauen mit falsch positiven Befunden in der Mammographie. Die Gruppe der Frauen mit sogenannten "Intervall-Krebsen" und falsch-negativen Befunden werden hier nicht gesondert betrachtet, da deren Anteil nicht sicher bestimmt werden kann. Sie sind jedoch in den Gruppen mit behandelten Brustkrebsen bzw. Brustkrebstodesfällen enthalten.

Gemäss Methodik des Swiss Medical Board wird zur Beurteilung der Lebensqualität der Karnofsky-Index verwendet; dies im Bewusstsein, dass die Verwendung dieses Indexes in der Regel eine Vereinfachung darstellt, da es sich um eine "funktionale" Skala handelt.

Wert	Beschreibung
1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle 7: Karnofsky-Index [Karnofsky et al., 1949]

Andererseits bietet der Karnofsky-Index eine eher "objektivierbare" Messgrösse für Vergleiche in Hinblick auf die Entscheidungsgrundlagen aus Sicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP).

2.3.1 Annahmen und Berechnungen

Für das (vereinfachte) Wirkungsmodell wird zwischen vier Gruppen von Frauen unterschieden:

1. Frauen ohne Brustkrebserkrankung respektive mit unauffälliger Mammographie
2. Frauen mit einem falsch-positiven Mammographie-Befund
3. Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wird und die weiterleben
4. Patientinnen, die an Brustkrebs versterben

Zur Erstellung eines Wirkungsmodells werden hier zunächst die Ergebnisse bezüglich der Wirkung aus den RCTs, bezogen auf 10'000 Frauen dargestellt (Tabelle 8). Es sei daran erinnert, dass sich diese Zahlen auf die Altersgruppe der 50 – 69-jährigen Frauen nach 13 Jahren follow-up und einer mittleren Screeningdauer von rund 6 Jahren beziehen (vgl. Kap. 2.1.1). Die Zahlen sind mit den obgenannten Vorbehalten zu interpretieren, werden hier aber verwendet, um eine Konsistenz mit den Ergebnissen der Meta-Analysen herzustellen.

	Screening	Kein Screening
	Von 10'000 Frauen in der jeweiligen Gruppe	
Gruppe 1: Frauen ohne Brustkrebserkrankung resp. mit unauffälliger Mammographie	8'800 ^a	9'860 ^a
Gruppe 2: Frauen mit einem falsch-positiven Mammographie-Befund	1'025 ^b	-
Gruppe 3: Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wird und die weiterleben	134	83
Gruppe 4: Patientinnen, die an Brustkrebs versterben	41	57

Zahlenangaben gemäss UK Panel und Gotzsche et al., 2011, ausser ^a eigene Berechnung und ^b nach Hovind et al., 2012

Tabelle 8: Wirkungen mit Screening und ohne Screening

Für die Bestimmung der QALY müssen darüber hinaus eine Reihe von Annahmen getroffen werden (vgl. auch *Abbildung 6*):

- Gruppe 1: Frauen ohne Brustkrebskrankung resp. mit unauffälliger Mammographie haben über die gesamte Beobachtungsdauer von 13 Jahren den Wert 1.0 auf dem Karnofsky-Index. Damit wird eine allfällige psychische Beeinträchtigung im Hinblick auf ein bevorstehendes Mammographie-Screening nicht berücksichtigt bzw. es wird angenommen, dass ein durchgeführtes Screening ohne verdächtigen Befund diese psychische Beeinträchtigung gegebenenfalls kompensieren kann. Andere Erkrankungen, welche die Lebensqualität im Laufe der Beobachtungsperiode beeinträchtigen oder sogar die Lebenszeit verkürzen können, werden bei der vorliegenden Betrachtung nicht berücksichtigt.
- Gruppe 2: Ergibt sich beim Mammographie-Screening ein falsch-positiver Befund [Hovind et al., 2012], beeinträchtigt dies die Lebensqualität der betroffenen Frauen; es wird primär auf Grundlage der Arbeit von [Brodersen et al., 2013] die Annahme getroffen, dass die Lebensqualität für ein halbes Jahr auf 0.9 gemäss Karnofsky-Index sinkt (Mittel aller betroffenen Frauen). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (vgl. Kapitel 2.3.2) wird die Dauer dieser psychischen Beeinträchtigung auf zwei Monate vermindert [Meystre-Agustoni et al., 2001].
- Gruppe 3: Bei Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wird und die weiterleben, beträgt die Lebensqualität bis zur Diagnose 1.0 auf dem Karnofsky-Index. Bei der Gruppe ohne Screening wird vereinfachend angenommen, dass die Erkrankung nach 6.5 Jahren, d.h. in der Mitte der Beobachtungsperiode, auftritt (Gruppe 3a). In den ersten zwei Monaten der Behandlung liegt die Lebensqualität bei einem Wert von 0.5, in den folgenden zehn Monaten bei 0.8, um dann schliesslich für den Rest der Beobachtungsperiode einen Wert von 0.9 zu erreichen. Bei der Screening-Gruppe wird vereinfachend angenommen, dass die im Screening zusätzlich entdeckten Erkrankungen (Gruppe 3b) nach drei Jahren, d.h. in der Mitte der Screening-Periode, auftreten. Da die Karzinome in dieser Gruppe 3b in einem Frühstadium erkannt werden, wird ein einfacherer Behandlungsverlauf angenommen. Die Lebensqualität sinkt nach der Operation für einen Monat auf 0.6; für die Folgebehandlung im Mittel für fünf Monate auf 0.8, um dann wieder einen Wert von 0.95 zu erreichen.
- Gruppe 4: Patientinnen, die an Brustkrebs – trotz Behandlung – versterben, haben bis zur Diagnose eine Lebensqualität von 1.0. Es wird wiederum vereinfachend angenommen, dass sie die Diagnose in der Mitte der Beobachtungsperiode erhalten und innerhalb von drei Jahren versterben; die Lebensqualität wird über diesen Zeitraum im Durchschnitt zu 0.5 angenommen.

Graphisch lässt sich das Wirkungsmodell wie folgt darstellen:

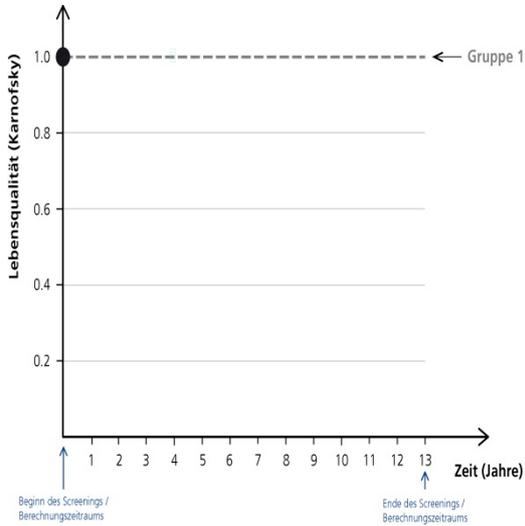


Abbildung 6.1: Gruppe 1:
Frauen ohne Brustkrebserkrankung
respektive mit unauffälligem Mammographie-Befund

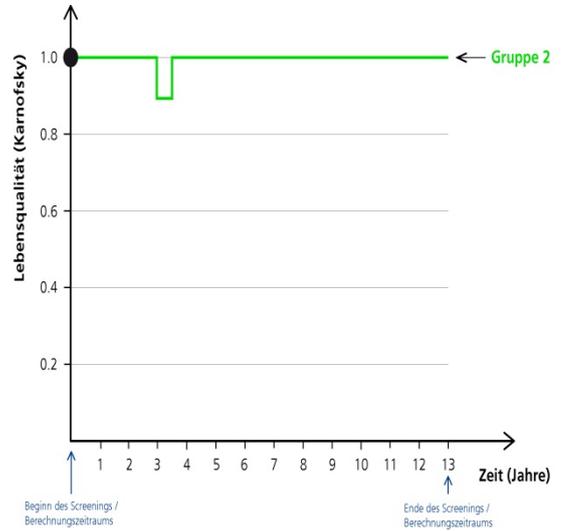


Abbildung 6.2: Gruppe 2:
Frauen mit falsch-positivem
Mammographie-Befund

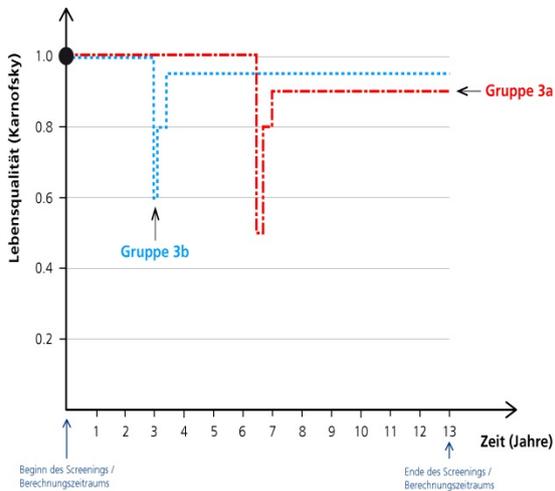


Abbildung 6.3: Gruppe 3:
Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnosti-
ziert und behandelt wird und die weiterleben
(a: ohne Screening; b: mit Screening)

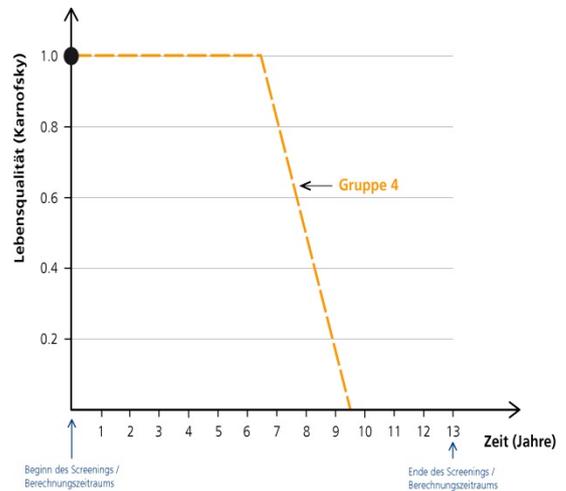


Abbildung 6.4: Gruppe 4:
Patientinnen, die an Brustkrebs
versterben

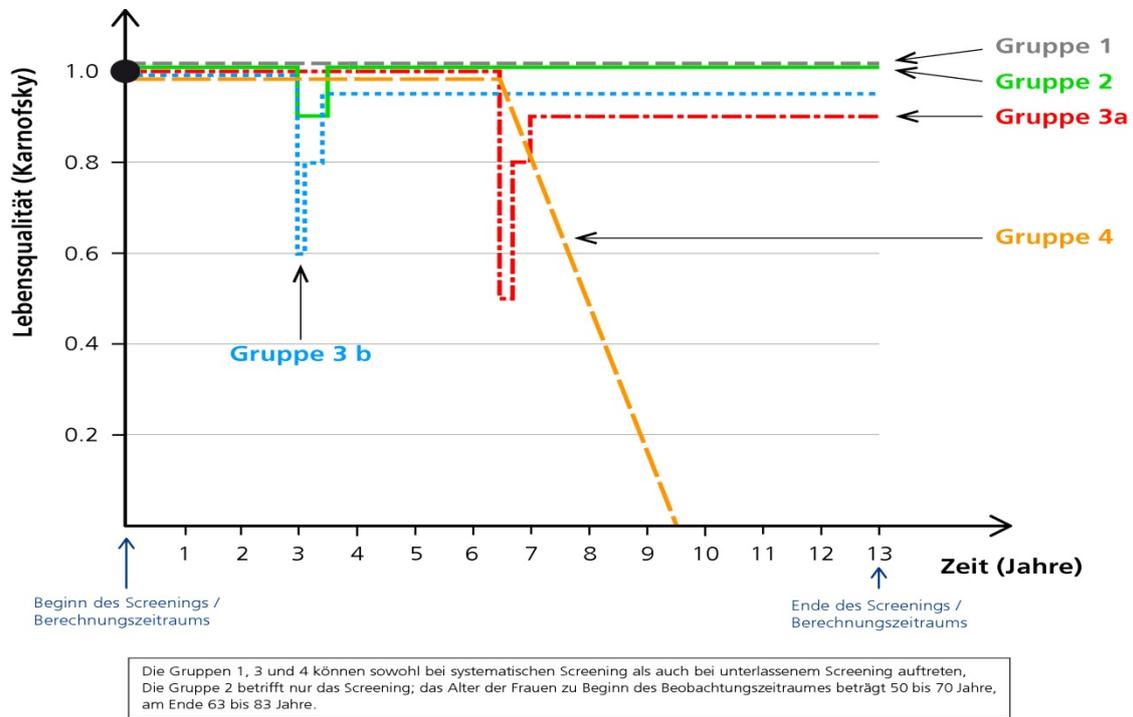


Abbildung 6.5: Gesamtdarstellung aller Gruppen

Abbildung 6 : Graphische Darstellung des Wirkungsmodells

Unter Berücksichtigung der getroffenen Annahmen berechnet sich die

Wirkung W ohne Screening (10'000 Frauen):

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{no screen}]} &= W_{[\text{no screen}]} \text{ Gruppe 1} + W_{[\text{no screen}]} \text{ Gruppe 3a} + W_{[\text{no screen}]} \text{ Gruppe 4} = \\
 &9'860 \text{ Frauen} \times 13 \text{ Jahre} \times 1.0 + \\
 &83 \text{ Frauen} \times (6.5 \text{ Jahre} \times 1.0 + 2/12 \text{ Jahre} \times 0.5 + 10/12 \text{ Jahre} \times 0.8 + 5.5 \text{ Jahre} \times 0.90) + \\
 &57 \text{ Frauen} \times (6.5 \text{ Jahre} \times 1.0 + 3 \text{ Jahre} \times 0.5) = \\
 &128'180 \text{ QALY} + 1'012.60 \text{ QALY} + 456 \text{ QALY} = \\
 &\mathbf{129'648.60 \text{ QALY}}
 \end{aligned}$$

Wirkung W mit Mammographie-Screening (10'000 Frauen):

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{screen}]} &= W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 1} + W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 2} + W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 3a} + W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 3b} + \\
 &W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 4} = \\
 &8'800 \text{ Frauen} \times 13 \text{ Jahre} \times 1.0 + \\
 &1'025 \text{ Frauen} \times (3 \text{ Jahre} \times 1.0 + 0.5 \text{ Jahre} \times 0.9 + 9.5 \text{ Jahre} \times 1.0) + \\
 &83 \text{ Frauen} \times (6.5 \text{ Jahre} \times 1.0 + 2/12 \text{ Jahre} \times 0.5 + 10/12 \text{ Jahre} \times 0.8 + 5.5 \text{ Jahre} \times 0.90) + \\
 &51 \text{ Frauen} \times (3 \text{ Jahre} \times 1.0 + 1/12 \text{ Jahre} \times 0.6 + 5/12 \text{ Jahre} \times 0.8 + 9.5 \text{ Jahre} \times 0.95) + \\
 &41 \text{ Frauen} \times (6.5 \text{ Jahre} \times 1.0 + 3 \text{ Jahre} \times 0.5) = \\
 &114'400 \text{ QALY} + 13'273.75 \text{ QALY} + 1'012.60 \text{ QALY} + 632.82 \text{ QALY} + 328 \text{ QALY} + = \\
 &\mathbf{129'647.15 \text{ QALY}}
 \end{aligned}$$

Auf der Basis dieser Annahmen führt die Durchführung des systematischen Mammographie-Screenings zu einer Wirkung von $W = 129'647.15 \text{ QALY} - 129'648.60 \text{ QALY} = -1.4259 \text{ QALY}$ pro 10'000 Frauen.

Auf eine einzelne Frau bezogen ergibt sich rechnerisch eine negative Wirkung. Sie beträgt 0.00014 QALY.

2.3.2 Sensitivitätsanalyse

Verschiedene der im Wirkungsmodell getroffenen Annahmen weisen Unschärfen aus und können variieren. Stellvertretend wird hier für eine Annahme eine Sensitivitätsbetrachtung durchgeführt, nämlich die Schwere und Dauer der psychischen Beeinträchtigung bei einem falsch-positiven Befund. Im Sinne der Sensitivitätsbetrachtung wird deshalb die Dauer der Beeinträchtigung nach einem falsch-positiven Befund von einem halben Jahr auf zwei Monate herabgesetzt [Meystre-Agustoni et al., 2001]. Damit erhöht sich die Wirkung der Gruppe 2 auf

$W_{[\text{screen}]} \text{ Gruppe 2} = 1'025 \text{ Frauen} \times (3 \text{ Jahre} \times 1.0 + 2/12 \text{ Jahre} \times 0.9 + 10/12 \text{ Jahre} \times 1.0 + 9 \text{ Jahre} \times 1.0) = 13'307.917 \text{ QALY}$; was zu einem Gewinn von 34.167 QALY entspricht.

Damit ergibt sich in der Gruppe mit Mammographie-Screening (10'000 Frauen) eine Wirkung von insgesamt $129'647.15 + 34.167 = 129'681.32 \text{ QALY}$

Auf der Basis dieser Annahmen führt die Durchführung des systematischen Mammographie-Screenings zu einer positiven Wirkung $W = 129'681.32 \text{ QALY} - 129'648.60 \text{ QALY} = 32.717 \text{ QALY}$ pro 10'000 Frauen.

Auf eine einzelne Frau bezogen ergibt sich rechnerisch eine geringe positive Wirkung. Sie beträgt 0.00327 QALY.

2.3.3 Diskussion

Bei der Formulierung des Wirkungsmodells waren an verschiedenen Stellen Annahmen zu treffen. Die getroffenen Annahmen sind jeweils "optimistisch" zu Gunsten des systematischen Screenings und stellen somit ein "best-case-szenario" dar. Dies betrifft insbesondere die Annahmen bezüglich der Risikoreduktion durch das Screening in einer Grössenordnung, die in den RCTs beschrieben wurde, obwohl neuere Beobachtungsstudien eine geringere Risikoreduktion nahelegen (vgl. auch Tabelle 6, S. 20). Auch die Annahme einer psychischen Beeinträchtigung der Frauen durch falsch-positive Befunde für 6 Monate (bzw. für 2 Monate in der Sensitivitätsanalyse) stellt eine optimistische Annahme dar, da in der Literatur auch längere Perioden der Beeinträchtigung beschrieben sind [Brodersen et al., 2013]. Des Weiteren wurden im Wirkungsmodell die Tumor-Rezidive nicht berücksichtigt; es ist möglich, dass die gescreente Population weniger Rezidive erleidet, dafür wird sie früher krank („Lead-time-bias“). Das gleiche gilt auch für die Frauen in der Gruppe 4 im Wirkungsmodell (Frauen, die an Brustkrebs versterben). Das heisst, dass diese Patientinnen früher diagnostiziert und mit dem Wissen um eine (letztlich unheilbare) Krankheit konfrontiert sind, was die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Da aber die Zahl der betroffenen Frauen sehr schwer quantifizierbar ist, wurde diese "lead-time" bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Bei einer Analyse nach TWIST (Time without Symptoms of disease or Therapy) müsste man dies tun; die Berücksichtigung dieses „Lead-time“-Effektes würde die Wirkung der Mammographie reduzieren.

Bezogen auf die weibliche Wohnbevölkerung der Schweiz im Alter von 50 - 69 Jahren (ca. 1 Mio. Frauen) würden ca. 200 Frauen pro Jahr weniger an Brustkrebs versterben, eine 100%ige Teil-

nahmerate am Mammographie-Screening-Programm vorausgesetzt. Allerdings stiegen analog dazu dann auch die unerwünschten Wirkungen; es würde zum Beispiel zu 200'000 falsch-positiven Befunden pro Jahr kommen.

3 Kosten

Bei den vorliegenden Berechnungen werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten¹⁷, welche bei der Diagnose und einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für ärztliche Konsultationen, Spitalaufenthalte, Diagnostik und Therapie. Ebenfalls berücksichtigt werden die Kosten der weiteren Abklärung von verdächtigen Mammographie-Befunden. Unberücksichtigt bleiben jedoch allfällige Behandlungen von psychischen Beeinträchtigungen auf Grund falsch-positiver Untersuchungsbefunde. Mit Ausnahme dieser (nicht zu unterschätzenden) Kosten zur Behandlung von psychischen Beeinträchtigungen umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (d.h. bei Versicherungen, Kantonen, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen.

Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) werden gemäss Methodik des Swiss Medical Board nicht berücksichtigt. Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt, sondern im Kapitel zu den ethischen Erwägungen behandelt.

Die Leistungen der kantonalen Screening-Programme werden direkt mit den Krankenkassen unter Anwendung des TARMED verrechnet (Positionen 39.1300 [Mammographie, Screening, beidseitig mit Erstbeurteilung, als alleinige bildgebende Leistung], 39.1305 [Mammographie, Screening, beidseitig, Zweitbeurteilung, als alleinige bildgebende Leistung] und 39.1306 [Mammographie, Screening, beidseitig, Drittbeurteilung, als alleinige bildgebende Leistung]; letztere Position für die Drittbegutachtung wird allerdings pauschal nur zu 10% vergütet, da sie ja nicht bei jeder Mammographie anfällt)¹⁸. Die gesamte technische Leistung beträgt somit 205 Taxpunktwerte (TP). Da der monetäre Gegenwert eines TP in den einzelnen Kantonen geringfügig variiert, wird hier von CHF 0.91 pro Taxpunktwert ausgegangen (Mittelwert der Kantone BE, FR, GE, JU, NE, VD, VS). Dies führt zu Gesamtkosten von CHF 187.

Darüber hinaus leisten die Kantone dem jeweiligen Programm pro eingeladene Frau für diverse Leistungen (Einladung der Frauen, Organisation des Programms, Befundmitteilung, Organisation weitergehender Abklärungen, Qualitätsmanagement und Berichterstattung, etc.) einen finanziellen Beitrag. Der Betrag wie die vom Kanton erbrachten Leistungen variieren von Kanton zu Kanton, wie auch die Art der Finanzierung (z.B. Staatsbeiträge / Beiträge aus speziellen Fonds / Lotteriefonds etc.). Unter Berücksichtigung aller Leistungen der Kantone wird im Folgenden ein (tiefer) durchschnittlicher Kantonsbeitrag von CHF 20.- pro Screening angenommen. (Die Offenlegung der Tarifverträge mit den beauftragten Screening-Organisationen liesse eine genauere Kalkulation zu).

¹⁷ Gemäss der ökonomischen Theorie müsste korrekterweise zwischen "Kosten" und "Preis" differenziert werden. Kosten sind durch einen Produktionsprozess bestimmt (zum Beispiel der bei einem Leistungserbringer entstehende Aufwand an Sachmitteln und Personalkosten), während Preise tarifarisch festgelegt sind (zum Beispiel die Vergütung einer Leistung durch die Kostenträger). Aus Gründen der Vereinfachung wird hier durchgängig der Begriff Kosten verwendet, obwohl in den meisten Fällen "Preis" der zutreffendere Begriff wäre.

¹⁸ Die kantonalen Screening-Programme verrechnen dann wiederum intern mit den einzelnen Leistungserbringern.

Des Weiteren werden für die Kosten folgende Annahmen getroffen:

Bezogen auf einen Screening-Zyklus ergibt sich bei 400 von 10'000 (= 4%) Frauen ein abklärungsbedürftiger Mammographie-Befund [Hovind et al., 2012]. Die Abklärung wird zum überwiegenden Teil mittels Ultraschall vorgenommen, nur in wenigen Fällen mittels einer Biopsie oder einer anderen Methode. Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten ist es realistisch, die Kosten mit mindestens CHF 400.- pro Abklärungsfall zu veranschlagen¹⁹. Somit müssen den Kosten für die Mammographie 4 % des Betrages hinzugerechnet werden, also CHF 16.-.

Gemäss den Ausführungen in Kapitel 2.3.1 basiert die ermittelte Wirkung auf einer mittleren Screeningdauer von 6.2 Jahren, was bei einem zweijährigen Screening-Zyklus 3 Mammographien zur Erzielung dieser Wirkung entspricht²⁰. Damit ergeben sich Gesamtkosten von $(\text{CHF } 187 + 20 + 16) \times 3 = \text{CHF } 223 \times 3 = \text{CHF } 669.-$.

Kosten bei Berücksichtigung der zusätzlichen Therapien beim Screening

Wie in Kapitel 2.2 ausgeführt, führt die Mammographie-Untersuchung zu mehr Behandlungsfällen, deren Kosten quasi der Mammographie-Untersuchung zugerechnet werden müssen. Gemäss Tabelle 8 werden in der Screening-Gruppe 35 Frauen mehr behandelt (Differenz der Summen aus den Gruppen 3 und 4: 175 – 140 Patientinnen). Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten ist es realistisch, für die Behandlung eines im Frühstadium diagnostizierten Brustkrebses von ca. CHF 40'000.- auszugehen, wobei bei diesem "Pauschalbetrag" nicht zwischen den unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten differenziert wird (obwohl einige Behandlungsmodalitäten deutlich teurer sein können). Damit wären der Mammographie weitere ca. CHF 140.- zuzurechnen (35 Frauen à CHF 40'000.- bezogen auf 10'000 Frauen.-).

Unter Berücksichtigung der anteiligen Behandlungskosten betragen die Gesamtkosten pro Frau in der Screening-Gruppe CHF 669.- + 140.- = CHF 810.- (gerundet).

¹⁹ Beispiele für Tarifpositionen des TARMED, von denen angenommen wird, dass sie teilweise kombiniert zur Anwendung kommen: 23.0110 (Probeexzision Mamma, AL 137.52 / TL143.72); 39.1330 (Biopsie Mamma, AL 81.63 / TL116.02); 39.3430 (Ultraschalluntersuchung Mamma, AL 70.01 / TL 51.36). Hinzu kommen Kosten für Konsultationen, Befundmitteilung, Kosten der Histopathologie.

²⁰ Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Einladung zur Screening-Untersuchung ein kontinuierlicher und kein punktueller Prozess ist. Die Annahme von lediglich 3 Mammographien in der Beobachtungsperiode von 6.2 Jahren ist eine Annahme zu Gunsten des Screenings, da die Zahl der falsch-positiven Befunde ansonsten höher anzusetzen wäre.

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung

4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Zur Bildung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses sind die Wirkungen und die Kosten von Screening und Nicht-Screening einander gegenüberzustellen.

Gemäss den Berechnungen in den Kapiteln 2.3 und 3 stehen auf eine einzelne Frau bezogen Kosten von CHF 810.- einer (wenn auch geringfügigen) negativen Wirkung von 0.00014 QALY gegenüber. Damit ergibt sich ein negatives Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis, oder mit anderen Worten: es werden Ressourcen aufgewendet, die mit keinem oder sogar einem geringfügig negativen Effekt verbunden sind.

Vermindert man die Dauer der psychischen Beeinträchtigung bei einem falsch-positiven Befund gemäss der Sensitivitätsanalyse in Kap. 2.3.2, ergibt sich insgesamt eine geringfügig positive Wirkung des Screenings von 0.00327 QALY pro Frau. Daraus ergibt sich ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von $\text{CHF } 810 / 0.00327 \text{ QALY} = \text{CHF } 248'000.-$ pro QALY (gerundet). Dies bedeutet, dass beim Screening unter sehr optimistischen Annahmen zu Gunsten des Screenings rund CHF 248'000.- für ein zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität aufgewendet werden müssten. Obwohl der Kostenaufwand pro Fall mit CHF 810.- relativ gering ist, ergibt sich dieses ungünstige Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis, weil auch nur eine sehr geringe Wirkung erzielt werden kann.

4.2 Diskussion

Das hier errechnete Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ist in mehrfacher Hinsicht mit Vorsicht zu interpretieren:

- Die ermittelte Wirkung in diesem Bericht basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der RCTs und folgt somit dem Vorgehen des *Independent UK Panel on Breast Cancer Screening*. Diese RCTs sind aber vor 20 und mehr Jahren durchgeführt worden. Gemäss der vorliegenden Beobachtungsstudien und der Meinung der konsultierten Fachspezialisten dürfte ein systematisches Mammographie-Screening aber nicht mehr zu einer relativen Reduktion des brustkrebsspezifischen Mortalitätsrisikos von rund 20% führen (wie in den RCTs beschrieben), sondern eher zu einer relativen Risikoreduktion von ca. 10%. Aufgrund der vorliegenden Vergleichszahlen aus der deutschsprachigen und der französisch-/italienischsprachigen Schweiz scheint auch diese Annahme eher hoch (vgl. Tabelle 6). Dies ist hauptsächlich auf eine Änderung des therapeutischen Vorgehens bei menopausalen Beschwerden (Hormonersatztherapie) und die wesentlich verbesserten Therapiemöglichkeiten bei diagnostiziertem Brustkrebs zurückzuführen. Dies reduziert die Wirkung des Screenings nochmals erheblich, was zu einem noch ungünstigeren Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis führen würde.

- Die Berechnungen stützen sich auf vorhandene Daten mit einem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren sowie durchschnittlich drei Screening-Zyklen ab. Die Schweizerischen Screening-Programme decken einen Zeitraum von rund 35 Jahren (Screening ab Alter 50 Jahre, Lebenserwartung: 85 Jahre) sowie zehn Screening-Zyklen ab. Damit ergibt sich für beide Parameter eine Erhöhung um rund einen Faktor drei. Die Kosten pro Frau steigen ebenfalls um diesen Faktor. Ob sich die Wirkungen in gleichem Masse verändern, kann aufgrund der heutigen Datenlage noch nicht beantwortet werden.
- Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis vergleicht die Strategie des systematischen Mammographie-Screenings mit der Strategie eines Verzichts auf das Mammographie-Screening. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Strategie der "Nicht-Durchführung" eines Screenings im (gesundheits)politischen Umfeld in der Schweiz nicht als realistisch angesehen werden kann, da das opportunistische Screening in der Schweiz sehr verbreitet ist (Tabelle 1). Verlässliche Daten zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen des opportunistischen Screenings sind in der Schweiz nicht verfügbar. Es gibt lediglich zwei Modellierungsstudien, die postulieren, dass das systematische Mammographie-Screening (kosten)wirksamer ist als das opportunistische Screening [de Gelder et al., 2009; Neeser et al., 2007]. Die der jeweiligen Kostenkalkulation zu Grunde liegenden Daten stammen jedoch aus dem Ausland. Eine Studie von Bulliard et al. legt nahe, dass in der Schweiz zwischen systematischem und opportunistischem Screening keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der erwünschten und unerwünschten Wirkungen bestehen [Bulliard et al., 2009].

4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Die ständige, weibliche Wohnbevölkerung im Alter von 50 bis 70 Jahren in der Schweiz beläuft sich auf 1'017'746 Frauen (2011, gemäss Bundesamt für Statistik).

Berücksichtigt man lediglich die Kosten der Mammographie an sich (technische Leistung und anteilige Kosten für weitere Abklärung bei verdächtigen Befunden) ergeben sich für die Krankenkassen Kosten von $(1'017'746 \times (\text{CHF } 187 + \text{CHF } 20 + \text{CHF } 16))/2 = \text{CHF } 113 \text{ Mio. pro Jahr (gerundet)}$, wenn man eine 100%ige Beteiligung an den Programmen voraussetzt und diese in allen Kantonen angeboten würden. Wenn man von (realistischeren) Beteiligungen von 50% bzw. 30 % ausgeht, vermindern sich die Kosten auf rund 57 bzw. 34 Mio. Franken pro Jahr.

Die Kosten für die kantonalen Haushalte zur Unterstützung der systematischen Screening-Programme hängen einerseits von der weiblichen Wohnbevölkerung im Alter zwischen 50 und 70 Jahren ab, andererseits vom Betrag, der pro Frau bezahlt wird. Wiederum unter Annahme einer 100%igen, bzw. 50%igen und 30%igen Teilnahme und einem Subventionsbetrag von CHF 20.- pro Screening-Untersuchung (= CHF 10.- pro Jahr) ergäben sich für die jeweiligen Kantone (jährliche) Beträge gemäss *Tabelle 10* Tabelle 9.

Insgesamt ergeben sich also Kosten von CHF 123 Mio (CHF 113 Mio. + CHF 10 Mio) bei einer 100%igen Beteiligung, wobei die Kosten, die den teilnehmenden Frauen belastet werden, nicht berücksichtigt sind.

Kanton	Bevölkerung*	Kosten (CHF)		
		TNR 100%	TNR 50%	TNR 30%
ZH	170'927	1'709'270	854'635	512'781
BE	135'064	1'350'640	675'320	405'192
LU	46'147	461'470	230'735	138'441
UR	4'530	45'300	22'650	13'590
SZ	18'196	181'960	90'980	54'588
OW	4'423	44'230	22'115	13'269
NW	5'614	56'140	28'070	16'842
GL	5'065	50'650	25'325	15'195
ZG	14'291	142'910	71'455	42'873
FR	33'617	336'170	168'085	100'851
SO	34'448	344'480	172'240	103'344
BS	24'085	240'850	120'425	72'255
BL	38'882	388'820	194'410	116'646
SH	10'685	106'850	53'425	32'055
AR	7'041	70'410	35'205	21'123
AI	1'739	17'390	8'695	5'217
SG	60'080	600'800	300'400	180'240
GR	26'283	262'830	131'415	78'849
AG	80'246	802'460	401'230	240'738
TG	31'861	318'610	159'305	95'583
TI	46'385	463'850	231'925	139'155
VD	88'657	886'570	443'285	265'971
VS	41'997	419'970	209'985	125'991
NE	21'798	217'980	108'990	65'394
GE	56'385	563'850	281'925	169'155
JU	9'300	93'000	46'500	27'900
Total	1'017'746	10'177'460	5'088'730	3'053'238

*weibliche Wohnbevölkerung im Alter von 50 bis 70 Jahren; TNR: Teilnehmerate

Tabelle 9: Mögliche kantonale Anteile pro Jahr an der Finanzierung von Mammographie-Programmen

5 Abwägung der ethischen Aspekte

5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Mammographie-Screening-Programme sind in vielen europäischen Ländern weit verbreitet. Gleichwohl muss die Datenlage zur Wirksamkeit des systematischen Mammographie-Screenings als lückenhaft bezeichnet werden. Die acht randomisiert kontrollierten Studien (RCT), welche als Grundlage für den Nachweis der Wirkung dienen, sind vor über 30 Jahren durchgeführt worden. Ihre Übertragbarkeit auf die heutigen Verhältnisse muss als fraglich gelten (s. Kapitel 2.1). Seither haben sich einerseits die Lebensgewohnheiten der Frauen allgemein und ihre Betreuung während der Menopause verändert und andererseits sind die Untersuchungstechniken und die medizinischen Behandlungen massgeblich verbessert worden. Es ist davon auszugehen, dass deutlich verbesserte Therapieverfahren zu einer sichtbaren Senkung der Brustkrebsmortalität beigetragen haben.

Die in neuerer Zeit durchgeführten Beobachtungsstudien sind von unterschiedlicher Qualität (s. Kapitel 2.1.2) und kommen zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen. Es finden sich deutliche Hinweise, dass das Mammographie-Screening zwar vermehrt Brustkrebs in einem frühen oder mittleren Stadium aufdeckt, jedoch keinen oder nur geringen Effekt auf die Inzidenz von fortgeschrittenem oder sehr fortgeschrittenem Brustkrebs aufweist. Das systematische Mammographie-Screening führt gemäss der zur Verfügung stehenden Studienlage zwar zu mehr Brustkrebsdiagnosen; der Einfluss auf die brustkrebspezifische Mortalität ist jedoch bestenfalls moderat. Die Gesamtmortalität wird nicht beeinflusst. Dies deutet darauf hin, dass das Mammographie-Screening in gewissen Situationen keine therapeutische Relevanz hat. Da aber bei einem positiven Befund die Lebensqualität der Frau sehr wohl negativ beeinflusst wird, muss in diesem Fall das Wissen oder das frühere Wissen um ein Mammakarzinom als unerwünschte Wirkung des Mammographie-Screenings betrachtet werden.

Hinsichtlich der erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Mammographie-Screenings ist im Weiteren zu erwähnen, dass bisher keine detaillierten Evaluationen von Schweizerischen Screening-Programmen gemacht wurden. Und dies obwohl in einigen Kantonen seit vielen Jahren systematische Mammographie-Screenings durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, dass die systematische Auswertung dieser Programme Rückschlüsse auf die zentralen Aspekte (erwünschte und unerwünschte Wirkungen, Kosten, Qualität) ermöglichen würde.

5.2 Sozialethische Abwägung

Die Mammographie-Untersuchung ist in Form des systematischen oder des opportunistischen Screenings als Früherkennungsmassnahme für Brustkrebs in der Schweiz weit verbreitet (vgl. Kapitel 1.2). Das systematische Mammographie-Screening wird gesunden Frauen angeboten, unabhängig von allfälligen Risikofaktoren. Insofern ist das Mammographie-Screening eine präventive Public Health Massnahme zur Förderung der weiblichen Gesundheit. Wie oben aus-

geführt, scheint das systematische Mammographie-Screening einen Effekt auf die brustkrebs-spezifische Mortalität zu haben, ohne dass sich dies aber auf die Gesamtmortalität der Frauen auswirkt. Positiv ist zu vermerken, dass das Mammographie-Screening Brustkrebs-erkrankungen in einem Frühstadium erkennen kann und die betroffenen Frauen möglicherweise weniger invasive Therapien über sich ergehen lassen müssen, als wenn der Brustkrebs in einem späteren Stadium entdeckt worden wäre. Diese erwünschte Wirkung wird jedoch bei all jenen Frauen zu einer unerwünschten Wirkung, wenn dieses Wissen – wie unter Kap. 5.1. ausgeführt – ohne therapeutische Relevanz ist und ihre Lebensqualität beeinträchtigt. Dem möglichen Gewinn an Lebensqualität (und in einzelnen Fällen auch Lebensjahren) durch das systematische Mammographie-Screening stehen also auch unerwünschte Wirkungen gegenüber, die in einer Gesamtabwägung berücksichtigt werden müssen: Zu nennen ist hier vor allem die erhebliche Anzahl von falsch-positiven Befunden, die jeweils weitere diagnostische Abklärungen und therapeutische Massnahmen zur Folge haben. Insgesamt ist bei 10'000 untersuchten Frauen von 400 falsch-positiven Befunden auszugehen. Im schlimmsten Fall ziehen solche falsch-positiven Befunde invasive Eingriffe nach sich. Darüber hinaus wird bei 1 bis 10% der Frauen ein Brustkrebs diagnostiziert, der ohne das Screening nie klinisch relevant geworden wäre, aber dann (wegen der mangelnden Möglichkeit eine Aussage über die Dignität des Karzinoms treffen zu können) unnötigerweise behandelt wird. Die von diesen unerwünschten Wirkungen betroffenen Frauen sind in ihrer Lebensqualität auf mehrere Monate oder sogar Jahre hinaus beeinträchtigt [Brewer et al., 2007], sind aber naturgemäss davon überzeugt, dass sie wegen des Screenings frühzeitig erfasst und behandelt wurden.

Für die sozialetische Perspektive hat das Prinzip der Schadensvermeidung einen hohen Stellenwert. Die unerwünschten Wirkungen des systematischen Screenings sind als eine Schadenszufügung zu interpretieren, die dem medizin-ethischen Prinzip des Nichtschädigens entgegensteht. Das sozialetische Dilemma zwischen der erhöhten Brustkrebsinzidenz und den daraus folgenden unerwünschten Wirkungen des systematischen Mammographie-Screenings auf der einen und einer moderat geringeren Brustkrebsmortalität ohne Auswirkungen auf die Gesamtmortalität auf der anderen Seite bleibt damit grundsätzlich bestehen.

Sozialetisch ist zur Beurteilung zusätzlich auch das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu berücksichtigen. Weil das systematische Mammographie-Screening flächendeckend durchgeführt wird, verursacht es insgesamt hohe Kosten, auch wenn die Kosten pro einzelne Frau relativ gering sind. Das systematische Mammographie-Screening wird gemischt über die OKP mit einer Ko-Finanzierung durch die Kantone und teilweise über einen Selbstzahler-Anteil der teilnehmenden Frauen finanziert. Insofern stellt sich sozialetisch die Frage, bis zu welchem Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis die Gesellschaft bereit ist, solche Präventionsmassnahmen durchzuführen und zwar auch dann, wenn die jeweilige Massnahme die durchschnittliche Mortalitätsrate der entsprechenden Population nicht senkt und viele Frauen unerwünschten Wirkungen ausgesetzt werden. Die Kombination der insgesamt hohen Kosten und die Tatsache, dass das Mammographie-Screening neben erwünschten auch viele unerwünschte Wirkungen hat, führt denn auch zu einem negativen, bzw. sehr ungünstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (vgl. Kapitel 4.1).

Weil sich das systematische Mammographie-Screening an gesunde Frauen richtet und deshalb eine Präventionsmassnahme darstellt, sind Vergleiche mit anderen Massnahmen zur Förderung der Frauengesundheit vorzunehmen. Es stellt sich aus sozialetischer Sicht die Frage, ob die für das systematische Mammographie-Screening aufgewendeten Ressourcen nicht wirkungsvoller eingesetzt und damit mehr Frauenleben gerettet werden könnten. Besondere Bedeutung in dieser Debatte haben andere Präventionsmöglichkeiten gegenüber Brustkrebs, welche in den Bereich der persönlichen Verhaltensmöglichkeiten fallen: die Vermeidung von Übergewicht, der Verzicht auf die Hormoneinnahme während der Menopause und der Verzicht auf hohen Genussmittelkonsum, wie Alkohol und Rauchen. Hier ist aus Gerechtigkeitsgründen besonderes Augenmerk auf sozial schlecht gestellte und bildungsferne Frauengruppen zu legen, welche allgemein diesbezüglich ein höheres Risikoverhalten und meist wenig Zugang zu Präventionsprogrammen haben. So haben zum Beispiel Frauen mit Migrationshintergrund aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse oft kaum Zugang zu Präventionsprogrammen²¹. Diesem Gerechtigkeitsproblem ist mit gezielten Public-Health-Massnahmen entgegenzutreten. Solche Massnahmen wirken sich nicht nur positiv auf die Brustkrebsrate aus, sondern fördern die Frauengesundheit ganz allgemein und senken auch das Risiko für andere Krebserkrankungen und für Herz-/Kreislaufkrankungen.

Im Zusammenhang mit dem Brustkrebscreening gibt es verschiedene Phänomene und Ungeheimheiten bezüglich dem bildungs- und schichtspezifischen Verhalten. Interessant ist, dass sich im Gegensatz zu den sonstigen Erfahrungen mit Präventionsmassnahmen der Bildungsgrad beim Mammographie-Screening kaum auf das Auftreten der Krankheit und das Screeningverhalten auszuwirken scheint: Die brustkrebspezifische Mortalität der Frauen ist in der tertiären Bildungsstufe am höchsten. Frauen mit tertiärer Bildungsstufe scheinen das opportunistische Screening zu bevorzugen und bildungsferne Frauen scheinen wider Erwarten vermehrt über die systematischen Screening-Programme erreicht zu werden²². Daraus nun den Schluss zu ziehen, dass das systematische Screening dem opportunistischen vorzuziehen ist, wäre verkürzt, spielen doch viele weitere Faktoren in diese Statistik hinein. Besser gebildete Frauen gebären z.B. ihre Kinder später, was sich negativ auf das Brustkrebsrisiko auswirkt. Auch kann davon ausgegangen werden, dass diese Frauengruppe eher eine Hormontherapie in Anspruch genommen hatte, bevor bekannt geworden war, dass diese das Brustkrebsrisiko erhöht. Des Weiteren ist zu bedenken, dass in der Westschweiz, wo bis anhin solche Screening-Programme durchgeführt worden sind, die Sprache bei schlecht ausgebildeten Migrantinnen aus den afrikanischen Ländern ein geringeres Hemmnis darstellt, da sie selber meist auch französisch sprechen. Es bräuchte also vermehrtes Wissen über diese Zusammenhänge, um hier klare Schlüsse ziehen zu können. Es ist also zu bedenken, dass in diesem Fall sozial schlecht gestellte und bildungsferne

²¹ Vgl. Transkulturelle Prävention und Gesundheitsförderung in der Schweiz. Grundlagen und Empfehlungen; Edited by: Pfluger, T; Biedermann, A; Salis Gross, C. Bern, 2009, Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich. <http://www.zora.uzh.ch>

²² Vgl. Zwahlen, M. u.a. in Gesundheit in der Schweiz, Nationaler Gesundheitsbericht 2008, hrsg. Kathrin Meyer in der Buchreihe des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums hrsg. Camenzind u.a. Huber Verlag Bern 2009, hier; 7.2. S. 176.

Frauen auch vermehrt die unerwünschten Wirkungen des systematischen Mammographie-Screenings tragen müssen.

5.3 Individualethische Abwägung

Die erwünschte Wirkung einer rechtzeitigen Diagnose, gekoppelt an eine möglichst schonende Behandlung ist für eine Frau, die tatsächlich an einem heilbaren Brustkrebs erkrankt ist, individuell gegeben. Dies ist für eine Frau mit Risikofaktoren für Brustkrebs oder bei einem Verdacht auf Brustkrebs ein grosser Vorteil. In diesen Situationen überwiegen die erwünschten Wirkungen einer individuell indizierten Mammographie-Untersuchung gegenüber dem Unterlassen. Hingegen deutet die erhöhte Inzidenzrate des Brustkrebses aufgrund des Screenings bei den gesunden Frauen ohne Risikofaktoren für Brustkrebs auch beim opportunistischen Screening auf mehr unerwünschte denn erwünschte Wirkungen der Mammographie hin.

Dieses Wissen um die erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Mammographie-Untersuchung erfordert eine sorgfältige, individuelle und autonome Entscheidungsfindung, wie sie idealerweise im Rahmen der persönlichen Arzt-Patientenbeziehung stattfindet. In diesem persönlichen Rahmen kann die jeweilige Frau eingehend ganz allgemein über die Folgen ihres persönlichen Gesundheitsverhaltens informiert und zu positiven Verhaltensänderungen ermutigt werden.

Die Entscheidung für oder gegen die Mammographie-Untersuchung kann eine Frau nur aufgeklärt treffen. Wie Untersuchungen aber zeigen, wird in Fachzeitschriften und Laienmedien oftmals einseitig zugunsten des Mammographie-Screenings informiert. "So neigen Gesundheitsorganisationen dazu, Informationen zu betonen, die Frauen zur Teilnahme an Brustkrebs-screening ermutigen, anstatt mögliche Missverständnisse auszuräumen." [Breitsameter., 2011]. Einer objektiven, patientenbezogenen Information steht ebenfalls die Praxis entgegen, der zufolge Radiologinnen und Radiologen eine gewisse Anzahl von Mammographien pro Jahr vornehmen müssen, damit sie sich fachlich qualifizieren können [Schonfeld., 2000].

Als besonders problematisch ist in diesem Zusammenhang die allgemein übliche Darstellung der erwünschten Wirkungen des Mammographie-Screenings zu werten. Fast alle Informationsmaterialien in den laufenden Programmen berichteten bis vor kurzem ausschliesslich über die relative Risikoreduktion für brustkrebspezifische Mortalität der Frauen in einer Screening-Gruppe gegenüber den Frauen, die nicht an einem Screening-Programm teilnehmen. Ausschlaggebend für eine evidenzbasierte Entscheidung ist jedoch nicht die **relative** Risikoreduktion, sondern die **absolute** Risikoreduktion, die viel niedriger liegt [Gigerenzer et al., 2010]. Dieser Sachverhalt ist nicht nur für die betroffenen Frauen verwirrend und irreführend, sondern wird offensichtlich auch von vielen Fachpersonen nicht verstanden [Wegwarth et al., 2011; Wegwarth et al., 2012]. Für eine adäquate Kommunikation bezüglich der Vor- und Nachteile eines Mammographie-Screenings bieten sich zum Beispiel Faktenboxen an, die lediglich einfache Häufigkeiten angeben, nicht aber relative Risiken oder noch schwerer zu interpretierende Angaben wie eine

"5-Jahres-Überlebensrate". Abbildung 7 demonstriert ein Beispiel für eine solche Faktenbox, wie sie vom *Harding Center for Health Literacy* vorgeschlagen wird.

Brustkrebs-Früherkennung 

durch Mammographie-Screening
Zahlen für Frauen ab 50 Jahre, die 10 Jahre lang am Screening teilgenommen haben

	2000 Frauen ohne Screening	2000 Frauen mit Screening
Nutzen		
Wie viele Frauen sind an Brustkrebs gestorben?	8	7*
Wie viele sind insgesamt an Krebs gestorben?	43	43
Schaden		
Wie häufig waren Fehldiagnosen durch das Screening, oft verbunden mit monatelangem Warten auf Entwarnung?	–	200
Wie viele Frauen sind zusätzlich mit Brustkrebs diagnostiziert und operiert** worden?	–	10

* Das bedeutet: Von 2000 Frauen (50+ Jahre) mit Screening sind innerhalb von 10 Jahren etwa 7 an Brustkrebs gestorben – eine weniger als ohne Screening.
** Vollständige oder teilweise Entfernung der Brust

Alle Daten aus Getzsche, PC, Nielsen, M (2011). *Cochrane of sdatabase ystematic reviews* (1): CD001877.
Wo keine Zahlen für Frauen ab 50 Jahre verfügbar sind, beziehen sich die Zahlen auf Frauen ab 40 Jahre.

Abbildung 7: *Beispiel einer Faktenbox für Brustkrebs-Screening mittels Mammographie*
(Quelle: <http://www.harding-center.de/index.php/de/was-sie-wissen-sollten/facts-boxes/mammographie-screening>, letzter Aufruf 08.08.2013)

5.4 Fazit

Die ethischen Überlegungen bestätigen ein Fazit des Nationalen Gesundheitsberichtes von 2008: *"Wegen technologischer Fortschritte wird man sich bei der programmatischen Bekämpfung von Krebs in Zukunft vermehrt die Frage stellen müssen, welche Früherkennungsmethoden für Krebs breitflächig eingesetzt werden sollen und auf welche Methoden die Gesellschaft verzichten will. Schwierige Abwägungen zwischen individuellem und gesellschaftlichem Nutzen und Schaden respektive zwischen Kosten und Nutzen werden zur Entscheidungsfindung beitragen müssen. Die dazu nötige Datenlage ist in der Schweiz spärlich und sollte in den kommenden Jahren gezielt gestärkt werden. Ein koordiniertes nationales Vorgehen ist für eine verstärkte Krebsbekämpfung unabdingbar."*²³ Auf dem gegenwärtigen Stand des Wissens sprechen die ethischen Abwägungen eher gegen als für ein systematisches Mammographie-Screening.

²³ Zwahlen, M. u.a. in: *Gesundheit in der Schweiz, Nationaler Gesundheitsbericht 2008*, hrsgg. von Katharina Meyer in der Buchreihe des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums, Huber Verlag Bern 2009, hier; 7.2. S. 170ff.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

In diesem Kapitel werden die allgemeinen rechtlichen Aspekte zum systematischen Mammographie-Screening dargestellt. Eine vertiefte Betrachtung der Entwicklung des Bundesrechtes und der kantonalen Regelungen ist in Anhang A2 dargestellt.

6.1 Grundlagen

6.1.1 Bundesrecht

Art. 12e der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV, Stand vom 1.1.2013) führt drei "Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten in der allgemeinen Bevölkerung" an, darunter (in lit. c) die Screening-Mammographie im Rahmen eines Programmes zur Früherkennung des Brustkrebses. Zu unterscheiden davon ist die Mammographie als Massnahme zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten bei bestimmten Risikogruppen nach Art. 12d lit. d KLV; diese Leistung ist **nicht** Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Das hier betrachtete Mammographie-Screening hat gemäss Art. 12e lit. c KLV die Anforderungen der Verordnung über die Qualitätssicherung bei Programmen zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie vom 23. Juni 1999 zu erfüllen (SR 832.102.4, im Folgenden Qualitätssicherungs-VO). Diese Verordnung verweist (im Sinne eines statischen Verweises) ihrerseits mehrfach (in den Artikeln 4, 7 und 10) auf die Leitlinien der Europäischen Union von 1996 (European Guidelines for quality assurance in mammography screening, 2nd edition). Diese European Guidelines sind aber seit 1996 stetig weiter entwickelt worden, was in der Verordnung nicht nachgeführt ist – sie liegen inzwischen in einer 4. Auflage von 2006 vor (die ebenfalls wieder in Überarbeitung sind)²⁴.

Die heute geltende Fassung von Art. 12e lit. c KLV geht u.a. auf eine Beratung in der (damaligen) Eidgenössischen Leistungskommission (ELK) vom 11.9.2007 zurück (vgl. dazu Anhang A2, Abschnitt 1.1). Die Evidenzlage wurde damals als "weitgehend unbestritten" bezeichnet, obwohl u.a. auch die kritische Cochrane Studie [Gotzsche et al., 2011] der Kommission vorlag. Weiter gab es zu dieser Zeit noch keine Krebsregister, die als Grundlage für eine Qualitätssicherung hätten dienen können. Eine Evaluation der damals bereits laufenden Programme lag nicht vor und die Fragen der Qualitätssicherung sind bis heute nicht gelöst (vgl. Anhang A2, Abschnitt 1.2).

²⁴ Damit ist ein typisches Problem angesprochen, dass bei Verweisungen auf "private" Normen entsteht. Im konkreten Fall ist von einer sogenannten "statischen Verweisung" auf ein privates Normenwerk auszugehen. Eine "dynamische" Verweisung (auf die jeweils geltende Fassung der European Guidelines) wäre wohl als unzulässig zu betrachten (vgl. Georg Müller/Felix Uhlmann, Elemente einer Rechtssetzungslehre, 3. Auflage, Zürich 2013, Rz 370 und 485ff). Dafür spricht auch, dass in der Qualitätssicherungs-Verordnung mehrfach darauf hingewiesen wird, dass diese Leitlinien (von 1996) beim Bundesamt für Gesundheit bezogen werden können (vgl. dazu Felix Uhlmann: "Die Normen können bei ... bezogen werden" – Gedanken zur Publikation und Verbindlichkeit privater Normen, in: LeGes 2013/1, 89ff). Dass diese Guidelines zudem nur in Englischer Sprache verfügbar sind, ist aus der Sicht des Publikationsgesetzes (SR 170.512, Art. 14) ein weiteres Problem.

Anders ausgedrückt: die Regelung von Art. 12e lit. c KLV beruhte bei ihrer Inkraftsetzung am 1.1.2008 auf einer wissenschaftlich umstrittenen Grundlage (vgl. Kapitel 5.1). Hinzu kommt die inzwischen stark veränderte Faktenlage bezüglich (inzidenz-erhöhender wie inzidenz-reduzierender sowie mortalitäts-relevanter Faktoren). Es liegen auch keine neuen (insbesondere auch auf die Schweiz übertragbaren) RCTs vor, noch gibt es Registerdaten oder systematische Auswertungen der laufenden Programme, die derzeit eine klare Aussage über die (kausalen) Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren zulassen würden (vgl. Kapitel 6.2 unter Wirtschaftlichkeit).

6.1.2 Kantonales Recht

Derzeit sind folgende Screening-Programme realisiert oder kurz vor der Umsetzung. In alphabetischer Reihenfolge sind dies:

- a) Bern (ohne Berner Jura)
- b) BEJUNE (Berner Jura, Jura, Neuenburg)
- c) Freiburg
- d) Genf
- e) Graubünden
- f) St. Gallen
- g) Thurgau
- h) Waadt
- i) Wallis

Einzelheiten zur (unübersichtlichen) Rechtslage bezüglich der kantonalen Mammographie-Programme finden sich im Anhang A2, Abschnitt 2. In der Regel haben die Kantone die Durchführung dieser Programme privaten Organisationen übertragen (im Falle des BEJUNE-Programms einem Verein, dessen Mitglieder die drei beteiligten Kantone sind). Die Leistungsaufträge sind nicht publiziert.

6.2 Folgerungen betreffend WZW-Konformität

Leistungen, welche über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) finanziert werden, müssen gemäss Art. 32 des Krankenversicherungsgesetzes (KVG) die sogenannten WZW-Kriterien erfüllen, d.h. sie müssen wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. Diese Kriterien müssen kumulativ erfüllt sein und die Wirksamkeit muss nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein.

- **Wirksamkeit:** Aus der bestehenden Datenlage (vgl. Kapitel 2) ergibt sich als Folgerung, dass es derzeit keine Evidenz auf dem Niveau qualitativ einwandfreier Studien (insbesondere RCTs) gibt, anhand der sich der – positive oder negative – "impact" eines systematischen Mammographie-Screening-Programmes belegen liesse, d.h. es gibt derzeit keinen gesicher-

ten wissenschaftlichen Nachweis für die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit dieser Programme²⁵.

- Zweckmässigkeit: Nach Art. 33 Abs. 1 KLV wird die Zweckmässigkeit einer medizinischen Leistung u.a. auch nach seinen unerwünschten Wirkungen beurteilt²⁶. In den bestehenden Screening-Programmen fehlt oft eine vertiefte Auseinandersetzung mit bekannten negativen Auswirkungen derartiger Programme (zum Problem der Aufklärung, vgl. Kapitel 6.3):
 - a. Bekannt ist, dass die Teilnahme an derartigen Programmen wesentlich vom sozio-ökonomischen Status abhängt. Auch können (möglicherweise) inzidenz-erhöhende Verhaltensweisen (Alkohol/Tabak/Übergewicht, vgl. Kapitel 2.1) gerade in tieferen sozialen Schichten überproportional häufig sein²⁷. Eine "faktische" Ungleichbehandlung besteht auch zwischen den laufenden kantonalen Programmen, in welchen die Kosten z.T. vollständig zu Lasten der Versicherung und des Kantons (Steuerzahler) gehen, während in anderen Programmen ein Selbstbehalt von ca. CHF 20.- pro Screening den teilnehmenden Frauen belastet wird, was sich unter sozioökonomischen Aspekten als weitere "Bremse" für eine gleichmässige Teilnahmerate auswirken kann²⁸.
 - b. Nicht angemessen sind auch die Hinweise auf die unerwünschten und belastenden Seiten eines Screenings: Die schriftliche Aufforderung, sich einer Untersuchung wegen des Risikos einer Krebserkrankung zu unterziehen, kann Ängste auslösen²⁹.

²⁵ Das BAG definiert im Arbeitspapier (Version 2.0 vom 21.7.2011) "Operationalisierung der Begriffe Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit" den Begriff Wirksamkeit wie folgt: "Eine Leistung ist wirksam, wenn Nutzen und Schaden bzw. der „Netto-Nutzen“ in reproduzierbar Weise in klinischen Studien (clinical trials) nachgewiesen und im Schweizer Anwendungssetting bestätigt sind".

Für Frankreich, wo seit 2004 ein Programm der Dépistage Organisé (DO) läuft, gelangte die Haute Autorité de Santé (HAS) in ihrem Bericht zur "Participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France" vom November 2011 zur Erkenntnis: "En France, il n'est pas possible de conclure quant à l'impact du DO". Als Grund dafür wird auf die in Kapitel 2.1 erwähnten "konfundierenden Faktoren" hingewiesen, also l'arrêt des traitements hormonaux substitutifs, modification des modes de vie, augmentation de la population et le vieillissement, effets des traitements.

Für England kommt die Langzeit-Analyse (39 Jahre) von Mukhtar et al. ebenfalls zum Ergebnis, dass kein Effekt des Mammographie-Screenings auf die Mortalität festzustellen ist ("Mortality statistics do not show an effect of mammographic screening on population-based breast cancer mortality in England", a.a.O., S. 235) und "... the data show that, at least as yet, there is no evidence of an effect of mammographic screening on population-level breast cancer mortality".

²⁶ Vgl. dazu auch die Arbeitsdefinition der Zweckmässigkeit gemäss Arbeitspapier des BAG (Version 2.0 vom 21.7.2011) "Operationalisierung der Begriffe Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit". Danach "setzt die Zweckmässigkeit einer Leistung zusätzlich zur Wirksamkeit deren Eignung unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden (Hervorhebung nicht im Original), deren Erforderlichkeit, Zumutbarkeit sowie Verhältnismässigkeit des Mitteleinsatzes voraus" (zu finden auf der Website des Bundesamtes für Gesundheit, www.bag.ch).

²⁷ Auch der französische Plan Cancer 2009-2013 (zitiert nach dem in Fussnote 25 erwähnten HAS Bericht (a.a.O. S. 32) weist hin auf "les effets des inégalités sociales qui freinent la participation à ces dépistages".

²⁸ Vgl. dazu Hilde Schulte/Irmgard Nass-Griegoleit: Inanspruchnahme des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings Follow-up Studie 2012 vom 22.10.2012 (Wissenschaftlicher Bericht), insbes. die Schlussfolgerungen (S. 45 ff), z.B. Ziffer 7.4 (1. Absatz, S. 47): "Zu einer weiteren Erleichterung der Teilnahme am qualitäts-gesicherten Mammographie-Screening Programm sollten Massnahmen identifiziert werden, die in der Lage sind, die Hemmschwellen für eine Teilnahme herabzusetzen und gleichzeitig die Attraktivität einer Inanspruchnahme zu steigern".

²⁹ Der in Fussnote 25 erwähnte Bericht der HAS nennt auch "d'effets anxiogènes associés au dépistage" als eine (von mehreren) Ursachen, warum der Streit über Sinn und Zweck des Screenings noch nicht entschieden sei: "Il existe une controverse autour de l'intérêt du dépistage du cancer du sein par mammographie dont les conclusions ne sont pas tranchées en 2011" (a.a.O. S. 31). Vgl. auch die Mitteilung des italienischen Gesundheitsministeriums vom 16.1.2013: "Tra gli screening offerti dal Servizio sanitario nazionale, quelle per la diagnosi precoce del cancro al seno è quello che all'interno della comunità scientifica è più dibattuto". Unter Berufung auf eine Studie der EUROSCREEN Working Group (Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet, Journal of Medical Screening 2012, 19,

Der erwähnte wissenschaftliche Bericht zu den deutschen Screening-Programmen (vgl. Fussnote 28) hält z.B. auf S. 47 fest: "Als grösster Kritikpunkt an der Mammographie-Untersuchung wurde die Schmerzhaftigkeit der Methode identifiziert" – ein Punkt, über den die potenziellen Teilnehmerinnen nur sehr ungenügend informiert werden.

- c. Ebenfalls unbefriedigend ist die Art und Weise, wie in diesen Routineprogrammen mit den psychischen Problemen der Teilnehmerinnen umgegangen wird. Nebst den schon erwähnten Ängsten, die allein die Einladung schon auslösen kann, sind vor allem die Auswirkungen positiver Befunde ungenügend thematisiert (besonders, wenn der Befund falsch-positiv ist). Immerhin gibt es Untersuchungen, die unter anderem eine erhöhte Suizidalität von Brustkrebs-Patientinnen berichten³⁰, bzw. dass es Monate bis Jahre brauchen kann, einen derartigen Befund zu verarbeiten (mit u.a. der Folge, dass falsch-positiv diagnostizierte Frauen signifikant weniger oft an weiteren Programm-Screenings teilnehmen)³¹.
- Wirtschaftlichkeit: Die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit setzt grundsätzlich die Kenntnis der Wirksamkeit bzw. des Wirksamkeitsgrades einer Leistung voraus. Derzeit liegen für die Schweiz keine ausreichend belastbaren Daten vor, welche Aufschlüsse über den "impact" eines systematischen Mammographie-Screenings erlauben. Wie schon erwähnt, spielen bei der Entwicklung der Mortalitätszahlen zahlreiche andere Faktoren eine Rolle, deren Beiträge aufgrund der vorhandenen Daten derzeit nicht zuverlässig feststellbar sind. Wie in Kapitel 4 dargestellt, ergibt sich auf Grund der verfügbaren Daten selbst unter sehr optimistischen Annahmen ein negatives bzw. sehr ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. Anders ausgedrückt: der nach KVG erforderliche Wirtschaftlichkeits-Nachweis ist nicht erbracht.

Zur Verbesserung dieser unbefriedigenden Datenlage könnten Auswertungen von Krebsregistern wesentlich beitragen. "Ein Nutzen (aus Krebsregistern) kann nur dann erzielt werden, wenn die Datenerhebung einheitlich, möglichst lückenlos und über eine längere Zeitdauer erfolgt"³². Diese Voraussetzungen sind derzeit in der Schweiz noch nicht erfüllt: "Aufgrund der unterschiedlichen kantonalen Rechtsgrundlagen und Regelungen ist die Organisation und

5-13) gelangt das italienische Gesundheitsministerium zur Ansicht, dass "I vantaggi che una donna ottiene sottoponendosi al percorso di screening sono piu ampi rispetto a questo rischio" ([www.salute.gov.it/portale salute/](http://www.salute.gov.it/portale/salute/), abgefragt am 31.5.2013).

³⁰ Nicht zu unterschätzen ist, dass Brustkrebs – eine Folge der z.T. angstmachenden Screening-Kampagnen – offensichtlich als bedrohlicher wahrgenommen wird als andere Krebserkrankungen: "Breast cancer might be believed by patients to be more life threatening than it is" und: "Breast cancer patients had a higher (suicide) risk than other cancer patients with similar good prognosis". Beide Zitate aus U. Yousaf et al.: Suicides among Danish cancer patients 1971-1999, *British Journal of Cancer* (2005) 92, 995-1000. Vgl. auch C. Schairer et. al.: Suicide After Breast Cancer: an International Population-Based Study of 723180 Women, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No. 19, October 2006, 1416-1418 sowie Mary Bond et. al.: Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK, *Evidence Based Medicine* 2013; 18:5461. Sehr problematisch ist es daher, wenn ein médecin responsable eines Schweizer Screening Programmes behauptet: "Keine Frau ist je an einer Überdiagnose gestorben" (in *Therapeutische Umschau* 2013, 70(4), S. 213).

³¹ Vgl. auch: Michael Baum: Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included, *BMJ* 2013; 346: f 385.

³² Silvia Strub/Peter Stettler/Kilian Künzi (Büro BASS): Forum medizinische Register Schweiz: Bericht "Medizinische Registerlandschaft Schweiz", 13.6.2012, S. II.

Durchführung der Krebsregistrierung uneinheitlich und die Daten sind auf nationaler Ebene unvollständig³³. Der erwähnte KRG-Bericht EDI enthält eine Liste von 11 Schwächen des heutigen Systems (a.a.O. S. 13/14). Der Vorstoss des Bundes, diese Daten im (aus epidemiologischer Sicht) kleinen Gebiet der Schweiz landesweit einheitlich, vollzählig und vollständig zu erfassen, wurde im Vernehmlassungsverfahren fast einhellig begrüsst. Die vorgeschlagene Umsetzung wurde jedoch in fast allen Stellungnahmen z.T. scharf kritisiert. Der Bundesrat hat deshalb im Oktober 2013 das Eidgenössische Departement des Inneren beauftragt, bis Ende 2014 einen neuen Gesetzesentwurf zu erarbeiten. Das bedeutet, dass es noch mehrere Jahre dauern wird, bis die bestehende Datenlage der kantonalen und regionalen Register durch eine Datenerhebung ersetzt wird, welche belastbare Aussagen über den effektiven "impact" eines systematischen Mammographie-Screenings ermöglicht. Unabhängig davon sollten die offenen Fragen der Qualitätssicherung (vgl. Kap. 6.1.1 sowie Anhang A2, Abschnitt 1.2) beantwortet werden können.

6.3 Aufklärung und Haftung wegen Fehlinterpretationen von Screenings

Generell darf in Frage gestellt werden, ob die schriftliche und nicht-ärztliche Aufklärung, die den an einem systematischen Screening teilnehmenden Frauen gegeben wird, den rechtlichen Anforderungen genügt. Das systematische Screening selber wird bekanntlich nicht von ärztlichem Personal ausgeführt, so dass keine Möglichkeit besteht, dass die Teilnehmerinnen automatisch oder auf spezifisches Nachfragen hin wirklich kompetent und umfassend über alle Aspekte informiert werden. Damit unterscheidet sich das routinemässige "Programm-Screening" wesentlich vom opportunistischen Screening, welches eingebettet in eine Arzt-Patienten-Beziehung erfolgt. Statt vom "opportunistischen" Screening wäre es deshalb angemessener, hier vom "individuell-indizierten" Screening zu sprechen.

Soweit ersichtlich, gibt es in der Schweiz noch keine publizierten Gerichtsentscheidungen wegen fehlerhafter Interpretationen von Mammographien, sei es, weil ein vorhandener Krebs nicht erkannt wurde (falsch-negativ) oder dass irrtümlich ein falsch-positiver Befund festgestellt wurde. Untersuchungen aus dem Ausland³⁴ zeigen folgendes Bild: Unter Einbezug von Studien aus den USA und aus verschiedenen europäischen Ländern hält Cannavale (zitiert in Fussnote 34) fest: "... an increasing trend of risk to be sued is notable. Both in the US and in European Countries the major risk to be sued for radiologists seems to be related to error in diagnosis particularly in breast and skeletal radiology". Eine holländische Studie von 2012³⁵ hat gezeigt, dass fehlinterpretierte Mammographien auch in diesem Land bislang noch kaum zu Klagen

³³ Erläuternder Bericht zum Bundesgesetz über die Registrierung von Krebserkrankungen des Eidgenössischen Departementes des Innern vom 7.12.2012, S. 2 (im folgenden KRG-Bericht/EDI).

³⁴ Vgl. Alessandro Cannavale et al.: Malpractice in Radiology: What Should You Worry About? in *Radiology Research and Practice*, Volume 2013, Article ID 219259; Alfred B. Watson/Virek G. Sahani: Legal Considerations in Mammography, in: *Appl Radiol.* 2013; 42(4); Jeremy Whang et al.: The Causes of Medical Malpractice Suits against Radiologists in the United States, in: *Radiology* February 2013, 266, 548-554; John F. Dick III et al.: Predictors of Radiologists' Perceived Risk of Malpractice Lawsuits in Breast Imaging in: *AJR Am J. Roentgenol* 2009 February, 192(2) 327-333.

³⁵ V. van Breest Smallegenburg et al.: Malpractice claims following screening mammography in the Netherlands in: *Int J Cancer*, 2012 Sep. 15; 131(6): 1360-6.

geführt haben (3 Versicherungsfälle zwischen 1997 und 2009³⁶). Die Untersuchung (an 85'274 Frauen mit 351'009 screens) zeigte aber, dass 20,9 % der beim Screening entdeckten Karzinome beim vorangehenden Screening übersehen worden waren (obwohl sie erkennbar gewesen wären). Dass hier ein nicht unerhebliches Haftungsrisiko für die Radiologen liegt, ist nicht zu übersehen. Mangels konkreter Gerichtsurteile ist schwer abzuschätzen, ob eher Klagen wegen falsch-negativer oder wegen falsch-positiver Befunde zu erwarten sind; letztere sind häufiger, erstere betreffen (meistens) Fälle mit schwerwiegenderen Konsequenzen. Bei den betroffenen Frauen scheint sich dies erst langsam herumzusprechen, aber immerhin: "A small but increasing proportion of woman sought additional information about their breast cancer from the screening organization" (van Breest Smallenburg, zitiert in Fussnote 35). Mängel bei der Aufklärung könnten deshalb in zukünftigen Haftungsprozessen eine grössere Rolle spielen, da sich hier die Beweislast quasi umkehrt: der Leistungserbringer hat eine korrekte Aufklärung nachzuweisen.

6.4 Qualitätssicherung

Ungenügend geregelt ist die Qualitätssicherung bzw. Kontrolle des Mammographie-Screenings: Beim hier nicht behandelten Screening bei familiärer Vorbelastung (vgl. Kapitel 6.1.1) war in der KLV ursprünglich vorgesehen, dass die Vertragsparteien dem BAG bis zum 30. Juni 2008 einen Qualitätssicherungsvertrag i.S. von Art. 77 KVV hätten vorlegen sollen; dieser kam nicht zustande (für das systematische Screening gilt die Qualitätssicherungs-VO mit ihrem Verweis auf überholte europäische Standards, vgl. Fussnote 24). Gleichwohl wurde die entsprechende Bestimmung in der KLV auf den 1.7.2010 gestrichen (nachdem schon auf den 1.1.2010 die Befristung bezüglich der systematischen Screening-Programme aufgehoben worden war). Die Arbeiten, verbindliche Qualitätsstandards für alle Screenings festzulegen – unter Übernahme der aktuellsten europäischen Richtlinien – sind immer noch im Gange³⁷.

³⁶ In den "klagefreudigeren" USA werden die meisten Malpractice-Verfahren betr. Mammographien (70 %) von Frauen unter 50 Jahren angestrengt, die also gar nicht in die in Europa üblichen Screening-Programme aufgenommen würden (vgl. dazu Watson/Sahani, zitiert in Fn. 34).

³⁷ Diese Ausführungen stützen sich auf eine schriftliche Auskunft des BAG, Abteilung Leistungen/Sektion Qualität und Prozesse vom 15. Juli 2013.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Ausgangslage

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 5'200 Frauen an Brustkrebs, wobei 80% der Neuerkrankungen bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr auftreten. Damit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei der Frau. In der Schweiz sterben pro Jahr rund 1'400 Frauen an Brustkrebs.

Mit Mammographie wird die radiologische Untersuchung der (i. d. R. weiblichen) Brust bezeichnet. Neben der Abklärung von Brustknoten und anderer Brustpathologien wird die Mammographie häufig als Screening-Untersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs eingesetzt. Bei der Früherkennung ist zwischen dem sogenannten **opportunistischen Screening**, bei welchem die Mammographie im Rahmen einer individuellen Arzt-Patienten-Beziehung stattfindet, und **systematischen Screening-Programmen** zu unterscheiden.

Beim opportunistischen Screening handelt es sich um eine individuelle, ärztlich begleitete Vorsorgemassnahme von Frauen, die auch bei fehlendem Verdacht auf eine krankhafte Veränderung der Brustdrüse eine apparative Untersuchung ihrer Brust wünschen.

Das systematische Screening bezeichnet die radiologische, nicht ärztlich begleitete Reihenuntersuchung von Frauen im Rahmen eines Screening-Programms. Dabei werden alle Frauen einer bestimmten Altersgruppe, unabhängig von bestehenden Risikofaktoren (z.B. Brustkrebsfälle in der engeren Familie) zu einer apparativen Untersuchung ihrer Brust eingeladen.

Je nach Ergebnis einer solchen durchgeführten Untersuchung lassen sich folgende Situationen unterscheiden:

- a) Frauen, die am Screening teilnehmen und bei denen ein Brustkrebs im Frühstadium entdeckt und kurativ behandelt werden kann ("richtig-positive" Befunde, Ziel des Screenings);
- b) Frauen, die regelmässig an der Screening-Untersuchung teilnehmen, aber nie an Brustkrebs erkranken ("richtig-negative" Befunde);
- c) Frauen mit falsch-positiven Ergebnissen, bei denen demnach die Mammographie einen Verdacht auf Brustkrebs ergibt, obwohl gar keine Krebserkrankung vorliegt; (diese Fälle gehen mit Folgeuntersuchungen und in einigen Fällen sogar mit unnötigen Operationen einher, meistens auch mit einer psychischen Belastung der Frauen);
- d) Frauen, bei denen im Rahmen eines Mammographie-Screenings zwar ein Tumor entdeckt wird, der aber (wäre er nicht im Rahmen der Mammographie aufgefallen) nie diagnostiziert und klinisch relevant geworden wäre (diese Frauen wären zwar **mit** einem Brustkrebs, aber nicht **an** diesem Brustkrebs gestorben);

- e) Frauen mit falsch-negativen Ergebnissen, bei denen demnach die Mammographie keinen Hinweis auf einen Brustkrebs ergibt, obwohl dieser tatsächlich vorhanden ist. Ein Teil dieser Tumore werden zu einem späteren Zeitpunkt und oft klinisch diagnostiziert.

Die Mammographie als Methode der Brustkrebs-Früherkennung ist in der Schweiz weit verbreitet. Dabei bestehen zwischen den verschiedenen Regionen der Schweiz grosse Unterschiede: In einigen Kantonen (BE, FR, GE, GR, JU, NE, SG, TG, VD und VS) werden zurzeit systematische Screening-Programme für Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 69 (BE: 50 bis 74) Jahren angeboten. In den übrigen Kantonen gibt es bis heute keine Screening-Programme und den Frauen steht bisher nur die Möglichkeit des opportunistischen Screenings offen. Es ist allerdings zu beachten, dass auch in den Kantonen mit einem systematischen Screening-Programm ein Teil der Frauen das opportunistische Screening bevorzugt.

Erwünschte Wirkungen

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob mit dem **systematischen Mammographie-Screening** Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden, so dass die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität der betroffenen Frauen verlängert und letztlich auch die Sterblichkeit an Brustkrebs verringert werden kann. Zusätzlich werden die potenziell unerwünschten Wirkungen des Screenings sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beurteilt.

Zur Beurteilung der Wirkung des systematischen Mammographie-Screenings wurde zunächst nach qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht. Eingeschlossen wurden Publikationen zu RCTs, in denen Frauen randomisiert einer Gruppe zugeteilt wurden, in der ein systematisches Mammographie-Screening durchgeführt wurde, während in der Kontrollgruppe kein systematisches Screening durchgeführt wurde und welche Rückschlüsse auf die Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren zulassen.

Aus den fünf identifizierten Reviews und Meta-Analysen lassen sich folgende Haupterkenntnisse gewinnen:

Die Durchführung eines systematischen Mammographie-Screenings führt auf Grundlage der Auswertung von acht randomisierten klinischen Studien zu einer **relativen Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität** von circa 20%. Die **absolute Risikoreduktion** durch das Screening beträgt lediglich 0.16%. Bezogen auf 10'000 Frauen bedeutet dies, dass 41 Frauen in der Screening-Gruppe und 57 Frauen in der Kontrollgruppe an Brustkrebs versterben und somit wegen des Screenings 16 Frauen weniger an Brustkrebs versterben, wobei die Beobachtungsdauer 13 Jahre betrug. Die **Gesamtmortalität** wird hingegen nicht beeinflusst.

Das **absolute (Erkrankungs-)Risiko** für eine diagnostizierte Brustkrebserkrankung betrug in der Screening-Gruppe 1.75% und 1.40% in der Kontrollgruppe. Bezogen auf 10'000 Frauen bedeutet dies, dass 175 Frauen in der Screening-Gruppe mit Brustkrebs diagnostiziert werden, während es in der Kontrollgruppe nur 140 Frauen sind und somit wegen des Screenings 35 Frauen mehr mit Brustkrebs diagnostiziert werden.

Die Ergebnisse der Reviews und Meta-Analysen können aus verschiedenen Gründen nicht ohne weiteres auf die heutige Situation übertragen werden: Die zu Grunde liegenden acht RCTs wurden im Zeitraum von 1963 bis 1991 durchgeführt. Seither haben sich wesentliche Faktoren verändert:

1. In den letzten Jahren hat sich die radiologische Technik und Befundbeurteilung radikal gewandelt: Während in den RCTs häufig nur eine Mammographie in einer Ebene mit Negativ-Film-Technik und einem einzigen Beurteiler durchgeführt wurde, gilt in den heutigen systematischen Screening-Programmen eine Mammographie in Digital-Technik mit mindestens zwei Ebenen und mindestens zwei unabhängigen Beurteilern als Standard.
2. Viele Risikofaktoren für die Entwicklung eines Brustkrebses haben sich seit der Durchführung der RCTs geändert: Zu nennen sind hier u.a. ein veränderter Gebrauch von Genussmitteln (Tabak, Alkohol), eine veränderte Praxis bei der hormonalen Ersatztherapie in der Menopause und ein höheres Durchschnittsalter der Frauen bei der Geburt des ersten Kindes.
3. Die Möglichkeiten der Brustkrebsbehandlung haben sich durch die Einführung neuer Medikamente, verbesserter Bestrahlungstechniken und neuer chirurgischer Verfahren erheblich verbessert.

Seit Durchführung der obgenannten RCTs sind zahlreiche Beobachtungsstudien veröffentlicht worden. Auch wenn diese bezüglich der Methodik sehr heterogenen Charakters sind und nicht zu einheitlichen Aussagen kommen, weisen sie überwiegend darauf hin, dass das systematische Mammographie-Screening bei Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren die brustkrebs-spezifische Mortalität möglicherweise moderat senkt. Der Effekt dürfte allerdings niedriger sein, als in den randomisierten, kontrollierten Studien vorhergesagt.

Dies hängt vor allem damit zusammen, dass ganz unabhängig von Screening-Programmen in den industrialisierten Ländern die Mortalitätsrate infolge Brustkrebs abnimmt. Auch in der Schweiz ist dieser Trend zu beobachten. Vergleicht man den Zeitraum 1986-1990 mit dem Zeitraum 2006-2010, ist für die gesamte Schweiz ein Trend zur höheren Inzidenz und einer gesunkenen Mortalität zu beobachten; während die Inzidenzsteigerung in der französischen Schweiz (also Kantonen mit Screening-Programmen) besonders ausgeprägt ist (höhere "Erkennungsrate" durch das Screening?), finden sich bei der Mortalität nur geringfügige Unterschiede zwischen den Landesteilen.

Für diese allgemein sinkende Mortalität werden in der wissenschaftlichen Literatur vielfältige Gründe angeführt. Ein wesentlicher Faktor dürften die deutlich verbesserten Therapieoptionen einer Brustkrebserkrankung - auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien - sein, die durch Einführung neuer Medikamente, Therapieverfahren und chirurgischer Techniken in den letzten zwei Jahrzehnten höhere Heilungsraten und eine deutliche Lebensverlängerung ermöglicht haben. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass durch bestehende Präventionskampagnen die betroffene Frauengruppe für die Problematik sensibilisiert („Awareness“) wird und viele Frauen

präventive Massnahmen (regelmässige gynäkologische Konsultation, opportunistische Mammographie) durchführen lassen, womit die Wirksamkeit des systematischen Screenings abnimmt.

Unerwünschte Wirkungen

Der erwünschten Wirkung des systematischen Mammographie-Screenings (moderate Senkung des Risikos, an Brustkrebs zu versterben) sind die unerwünschten Wirkungen dieser Vorsorgeuntersuchung gegenüberzustellen. Sie umfassen falsch-positive Ergebnisse, falsch-negative Ergebnisse, die Überdiagnostik und Überbehandlung, die Nebenwirkungen einer (eigentlich unnötigen) Brustkrebsbehandlung sowie die Strahlenbelastung durch die Mammographie.

In einer Untersuchung von 20 Mammographie-Screening-Programmen in 17 Ländern betrug das kumulierte Risiko für einen auffälligen, respektive falsch-positiven Befund in der Altersgruppe der Frauen von 50 bis 69 Jahre knapp 4% pro Screening-Untersuchungszyklus. Bezogen auf 10'000 Frauen sind also insgesamt rund 400 auffällige Befunde pro Screeningzyklus zu erwarten. Diese falsch-positiven Mammographie-Befunde können eine erhebliche psychische Belastung der Frauen darstellen. Allerdings leiden nicht alle Frauen im gleichen Ausmass unter solchen psychologischen Folgen: Dies hängt im Wesentlichen von der individuellen Lebenseinstellung und der Verfügbarkeit individueller Bewältigungsstrategien ab.

Falsch-negative Ergebnisse sind aus methodischen Gründen schwer abzuschätzen und die verfügbare Literatur hierzu ist äusserst spärlich. In der Literatur werden unterschiedliche Werte angegeben, wobei 4.5% falsch-negative Befunde (d.h. keine Krebsdiagnose, obwohl ein Krebs vorliegt) eine realistische Einschätzung darstellen dürfte.

Mit Überdiagnose wird die Diagnose eines Brustkrebses im Rahmen der Mammographie-Screening-Untersuchung bezeichnet, der über die Lebensspanne der Frau nicht klinisch symptomatisch geworden wäre und - hätte keine Screening-Untersuchung stattgefunden - niemals diagnostiziert worden wäre. Überdiagnose ist insofern problematisch, weil zum Untersuchungszeitpunkt der künftige Verlauf dieses pathologischen Befundes nicht abgeschätzt werden kann und somit auch behandelt wird (mit den entsprechenden Folgen für die betroffene Frau und den entstehenden Kosten, sogenannte Überbehandlung). Die neuesten Schätzungen auf Grund methodisch adäquat durchgeführter Analysen von Beobachtungsstudien schätzen den Anteil der Überdiagnosen auf Werte im Bereich von 1 bis 10%.

Die Strahlenbelastung durch eine Mammographie spielt bei modernen Mammographiegeräten eine untergeordnete Rolle. Allerdings kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass eine radiologische Untersuchung zu einer geringfügigen Erhöhung der generellen Krebsinzidenz beiträgt.

Bestimmung der Wirkung in QALY

Bezüglich der Bestimmung der Wirkung in QALY kann vereinfachend zwischen vier Gruppen von Frauen unterschieden werden:

1. Frauen ohne Brustkrebs-Erkrankung respektive mit unauffälliger Mammographie
2. Frauen mit einem falsch-positiven Mammographie-Befund
3. Patientinnen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert und behandelt wird und die weiterleben.
4. Patientinnen, die an Brustkrebs versterben

In der Gruppe 4 werden sich geringfügig weniger Frauen in der Screening-Gruppe befinden als in der Gruppe, die nicht am Screening teilnimmt, da in der Screening-Gruppe weniger Frauen sterben. Demgegenüber finden sich deutlich mehr Frauen ohne Screening in der Gruppe 1 (ohne Einschränkung der Lebensqualität), da für diese Frauen "falsch-positive" Befunde (= Gruppe 2) ja nicht möglich sind. Postuliert man die Annahme, dass das Mammographie-Screening zu einer früheren Erkennung von Brustkrebs-Erkrankungen (und damit einer wahrscheinlich weniger aggressiven Therapie) führt, dürfte die Lebensqualität der Frauen mit Screening in der Gruppe 3 höher liegen, als in der Gruppe der Frauen ohne Screening. Bezogen auf die Gesamtanzahl der Frauen, die an einem Screening-Programm teilnehmen, überwiegt die Anzahl der Frauen mit einem falsch-positiven Befund (= Gruppe 2) die Anzahl der Frauen der Gruppe 3 und 4 aber deutlich. Legt man für jede der Gruppen realistische Annahmen für die Lebensqualität gemäss dem Karnofsky-Index zu Grunde, ergibt sich rechnerisch eine geringfügig negative Wirkung des systematischen Screenings (Verlust an Lebensqualität). In einem Szenario mit sehr optimistischen Annahmen zu Gunsten des Screenings resultiert rechnerisch eine geringe positive Wirkung.

Kosten und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Bei den Kosten sind die technisch-radiologischen Leistungen nach TAR MED, die kantonalen Beiträge zu den Verwaltungskosten der Screening-Programme, die Kosten für die weitergehende Abklärung von verdächtigen Befunden und die Behandlungskosten der zusätzlich entdeckten Brustkrebsfälle zu berücksichtigen. Diese Kosten betragen insgesamt rund CHF 810.- pro Frau.

Stellt man die Kosten den Wirkungen des systematischen Screenings gegenüber, ergibt sich ein negatives Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis, oder mit anderen Worten: es werden Ressourcen aufgewendet, die mit keinem oder sogar einem geringfügig negativen Effekt verbunden sind. Selbst beim Szenario mit sehr optimistischen Annahmen zu Gunsten des Screenings ergibt sich ein ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis: es müssen CHF 248'000.- für ein zusätzliches Lebensjahr bei optimaler Lebensqualität aufgewendet werden.

Bei einer flächendeckenden Einführung von systematischen Mammographie-Programmen würden sich für die Krankenkassen Kosten von CHF 113 Mio. pro Jahr (gerundet) ergeben, wenn man eine 100%ige Beteiligung an den Programmen voraussetzt. Zusätzlich entstünden den Kantonen Kosten in der Grössenordnung von CHF 10 Mio. Wenn man von (realistischeren) Beteiligungen von 50% bzw. 30% ausgeht, betragen die Kosten für die Kantone rund 5 bzw. 3 Mio. Franken pro Jahr.

Ethische und rechtliche Aspekte

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist festzuhalten, dass, obwohl Mammographie-Screening-Programme in vielen europäischen Ländern weit verbreitet sind, die Datenlage zur Wirksamkeit des systematischen Mammographie-Screenings als lückenhaft bezeichnet werden muss. Alle RCTs sind vor über 30 Jahren durchgeführt worden. Die in neuerer Zeit durchgeführten Beobachtungsstudien sind von unterschiedlicher Qualität und kommen teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen. Studien, die eine weniger aggressive Therapieform bei früh erkanntem Brustkrebs beschreiben, fanden sich nicht. Hinsichtlich der erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Mammographie-Screenings ist im Weiteren zu erwähnen, dass bisher keine detaillierten Evaluationen von Schweizerischen Screening-Programmen gemacht wurden und dies, obwohl in der Schweiz seit vielen Jahren in einigen Kantonen systematische Mammographie-Screenings durchgeführt werden. Es ist zu erwarten, dass die systematische Auswertung dieser Programme Rückschlüsse auf die zentralen Aspekte (erwünschte und unerwünschte Wirkungen, Kosten, Qualität) ermöglichen würde.

Aus sozialetischer Sicht hat das Prinzip der Schadensvermeidung einen hohen Stellenwert. Dem möglichen Gewinn an Lebensqualität (und in einzelnen Fällen auch Lebensjahren) durch das systematische Mammographie-Screening stehen aber auch unerwünschte Wirkungen gegenüber, die in einer Gesamtabwägung berücksichtigt werden müssen. Zu nennen ist hier vor allem die erhebliche Anzahl von falsch-positiven Befunden, die jeweils weitere diagnostische und therapeutische Abklärungen zur Folge haben. Darüber hinaus werden eine Reihe von Brustkrebsfällen entdeckt, die ohne das Screening nie klinisch relevant geworden wären, aber dann (wegen der mangelnden Möglichkeit, eine Aussage über die Dignität des Karzinoms treffen zu können) trotzdem unnötigerweise behandelt werden. Die von diesen unerwünschten Wirkungen betroffenen Frauen können in ihrer Lebensqualität auf mehrere Monate oder sogar Jahre hinaus beeinträchtigt sein, sind aber naturgemäss davon überzeugt, dass sie wegen des Screenings frühzeitig erfasst und behandelt wurden.

Individualethisch ist von Bedeutung, dass der Aufklärung der Frauen eine hohe Bedeutung zukommt. Das Wissen um die erwünschten und unerwünschten Wirkungen der Mammographie-Untersuchung erfordert eine sorgfältige, individuelle und autonome Entscheidungsfindung, wie sie idealerweise im Rahmen der persönlichen Arzt-Patientenbeziehung stattfindet. In diesem persönlichen Rahmen kann auch die bildungsferne Frau eingehend über die Folgen ihres persönlichen Gesundheitsverhaltens informiert und zu positiven Verhaltensänderungen ermutigt werden. Dies kann im Rahmen der systematischen Screening-Programme nur schwerlich sichergestellt werden.

Aus rechtlicher Sicht ist hervorzuheben, dass das systematische Mammographie-Screening in die Krankenpflege-Leistungsverordnung aufgenommen wurde, obwohl der Leistungskommission bekannt war, dass die Qualitätssicherung nicht befriedigend geregelt und die Evidenzlage für diese Leistung damals schon umstritten war (und bis heute umstritten geblieben ist). Leistungen, welche über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) finanziert werden, müssen gemäss Art. 32 des Krankenversicherungsgesetzes (KVG) die sogenannten WZW-Krite-

rien erfüllen, d.h. sie müssen wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. Diese Kriterien müssen kumulativ erfüllt sein und die Wirksamkeit muss nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein. Dieser Nachweis ist für keines der drei Kriterien erbracht. Zudem darf in Frage gestellt werden, ob die schriftliche und nicht-ärztliche Aufklärung, die den an einem systematischen Screening teilnehmenden Frauen gegeben wird, den rechtlichen Anforderungen genügt. Mängel bei der Aufklärung könnten deshalb in zukünftigen Haftungsprozessen eine grössere Rolle spielen, da sich hier die Beweislast quasi umkehrt: der Leistungserbringer hat eine korrekte Aufklärung nachzuweisen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zwar Hinweise bestehen, dass das systematische Mammographie-Screening das Risiko, an Brustkrebs zu versterben bei Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 70 Jahren moderat zu senken vermag. Der Effekt geht jedoch mit unerwünschten Wirkungen einher, die die erwünschte Wirkung überwiegen. Zudem ist kein Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit festzustellen.

7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1. Es wird nicht empfohlen, systematische Mammographie-Screening-Programme einzuführen.**
- 2. Die bestehenden systematischen Mammographie-Screening-Programme sind zu befristen.**
- 5. Alle Formen des Mammographie-Screenings sind bezüglich Qualität zu evaluieren.**
- 6. Ebenfalls werden bei allen Formen des Mammographie-Screenings eine vorgängige gründliche ärztliche Abklärung und eine verständliche Aufklärung mit Darstellung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen empfohlen.**

A1 Quellennachweis

- [1] Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007, 146 (7): 516-26.
- [2] Autier P, Boniol M. The incidence of advanced breast cancer in the West Midlands, United Kingdom. *Eur J Cancer Prev* 2012, 21 (3): 217-21.
- [3] Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011a, 343 : d4411.
- [4] Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010, 341 : c3620.
- [5] Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol* 2011b, 22 (8): 1726-35.
- [6] Beral V, Alexander M, Duffy S, et al. The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen* 2011a, 18 (4): 210-2.
- [7] Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011b, 103 (4): 296-305.
- [8] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353 (17): 1784-92.
- [9] Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, et al. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetected with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007, 8 (12): 1129-38.
- [10] Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012, 367 (21): 1998-2005.
- [11] Bluekens AM, Holland R, Karssemeijer N, et al. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012, 265 (3): 707-14.
- [12] Breitsameter C. Probleme der transparenten Kommunikation medizinischer Risiken am Beispiel "Mammographie-Screening" - eine ethische Perspektive. *Ethik in der Medizin*. Report Nr. 23. 2011;

-
- [13] Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007, 146 (7): 502-10.
- [14] Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography [In Process Citation]. *Ann Fam Med* 2013, 11 (2): 106-15.
- [15] Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 14-25.
- [16] Bulliard JL, de Landtsheer JP, Levi F. Profile of women not attending in the Swiss Mammography Screening Pilot Programme. *Breast* 2004, 13 (4): 284-9.
- [17] Bulliard JL, Ducros C, Dayer E, et al. Variation in performance in low-volume mammography screening programmes: experience from Switzerland. *Cancer Epidemiol* 2011, 35 (3): 293-7.
- [18] Bulliard JL, Ducros C, Jemelin C, et al. Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Ann Oncol* 2009, 20 (7): 1199-202.
- [19] Chamot E, Charvet AI, Perneger TV. Who gets screened, and where: a comparison of organised and opportunistic mammography screening in Geneva, Switzerland. *Eur J Cancer* 2007, 43 (3): 576-84.
- [20] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003, 289 (24): 3243-53.
- [21] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365 (9472): 1687-717.
- [22] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011, 378 (9804): 1707-16.
- [23] de Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, et al. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev* 2011, 33 (1): 111-21.
- [24] de Gelder R, Bulliard JL, de Wolf C, et al. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009, 45 (1): 127-38.
- [25] de Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer* 2011, 104 (7): 1214-20.

-
- [26] Duffy SW, Ming-Fang Yen A, Hsiu-Hsi Chen T. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Management* 2012, 1 : 31-8.
- [27] Duffy SW, Lynge E, Jonsson H, et al. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br J Cancer* 2008, 99 (7): 1176-8.
- [28] Ess S, Savidan A, Frick H, et al. Geographic variation in breast cancer care in Switzerland. *Cancer Epidemiol* 2010, 34 (2): 116-21.
- [29] Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ* 2010, 341 : c4830.
- [30] Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,(1): CD001877.
- [31] Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med* 2011, 53 (3): 108-14.
- [32] Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010, 257 (1): 246-53.
- [33] Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 57-66.
- [34] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012, 380 (9855): 1778-86.
- [35] Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012, 156 (7): 491-9.
- [36] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010, 363 (13): 1203-10.
- [37] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: Mac Leod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [38] Lai JN, Wu CT, Chen PC, et al. Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy: a nation-wide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008. *PLoS One* 2011, 6 (10): e25183.
- [39] Leive A, Stratmann T. Cancer Screening Guidelines and Mortality. *Social Science Research Network (SSRN)*. 2013 May 20; URL: <http://ssrn.com/abstract=2234812>. Letzter Aufruf: 5-9-2013.

-
- [40] Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003, 289 (24): 3254-63.
- [41] Lutz JM, Pury P, Fioretta G, Raymond L. The impact of coding process on observed cancer mortality trends in Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13 (1): 77-81.
- [42] Meystre-Agustoni G, Paccaud F, Jeannin A, Dubois-Arber F. Anxiety in a cohort of Swiss women participating in a mammographic screening programme. *J Med Screen* 2001, 8 : 213-9.
- [43] Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92 (18): 1490-9.
- [44] Mukhtar TK, Yeates DR, Goldacre MJ. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2013, 106 (6): 234-42.
- [45] Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, et al. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res* 2012, 14 (1): R10.
- [46] Neeser K, Szucs T, Bulliard JL, et al. Cost-effectiveness analysis of a quality-controlled mammography screening program from the Swiss statutory health-care perspective: quantitative assessment of the most influential factors. *Value Health* 2007, 10 (1): 42-53.
- [47] Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009, 151 (10): 727-42.
- [48] Njor S, Nystrom L, Moss S, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 33-41.
- [49] Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, et al. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007, 14 (2): 94-7.
- [50] Pan HB, Yang TL, Hsu GC, et al. Can missed breast cancer be recognized by regular peer auditing on screening mammography? *J Chin Med Assoc* 2012, 75 (9): 464-7.
- [51] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 42-56.
- [52] Schonfeld FT. Regulating radiology: ethical issues in mammography and federal legislation. *J Womens Health Gend Based Med* 2000, 9 (10): 1113-8.

- [53] Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2013, 22 (3): 217-24.
- [54] Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011, 260 (3): 658-63.
- [55] Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011, 183 (17): 1991-2001.
- [56] van Breest Smalenburg V, Setz-Pels W, Groenewoud JH, et al. Malpractice claims following screening mammography in The Netherlands. *Int J Cancer* 2012, 131 (6): 1360-6.
- [57] van der Maas PJ. Breast cancer screening programme in The Netherlands: an interim review. *Breast* 2001, 10 (1): 12-4.
- [58] Wegwarth O, Gigerenzer G. "There is nothing to worry about": gynecologists' counseling on mammography. *Patient Educ Couns* 2011, 84 (2): 251-6.
- [59] Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med* 2012, 156 (5): 340-9.
- [60] Weil JG, Hawker JI. Positive findings of mammography may lead to suicide. *BMJ* 1997, 314 : 754-5.
- [61] Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography: a community-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 177 (3): 535-41.
- [62] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006, 332 (7543): 689-92.

A2 Rechtsgrundlagen der derzeit realisierten Mammographie-Screening-Programme

1. Bundesrecht

1.1 Zur Entstehungsgeschichte von Art. 12e lit. c KLV

Die heute geltende Fassung von Art. 12e lit. c KLV geht u.a. auf eine Beratung in der (damaligen) Eidgenössischen Leistungskommission (ELK) vom 11.9.2007 zurück³⁸. Die Evidenzlage wurde vom BAG damals als "weitgehend unbestritten" bezeichnet³⁹. Gemäss dem Protokoll der erwähnten ELK-Sitzung ging auch die Kommission offensichtlich davon aus, dass der Nutzen des Mammographie-Screenings nicht in Frage zu stellen sei. Gemäss den Ausführungen der damals zuständigen Sachbearbeiterin des BAG ging es mehr um Fragen der Qualitätssicherung⁴⁰, der Vermeidung/Ausräumung von Tarifdiskrepanzen bzw. um die Verbesserung der Steuerungsmöglichkeiten des Bundes, da die offenen Fragen "zumeist nicht innerhalb des Kompetenzbereiches der KLV bzw. des KVG angesiedelt" seien. Als mit der Qualitätssicherung verbunden sah man von Seiten des BAG auch die "Frage der Krebsregister, die benötigt werden, um Qualitätssicherung zu betreiben". Auf die Frage ob man "mit der Aufnahme der diagnostischen (gemeint war die präventive) Mammographie nicht warten sollte, bis diese (gemäss BAG noch zu erarbeitenden) Qualitätskriterien aufgestellt sind", lautete die Antwort des BAG: "Nein, wenn wir hier ein Signal setzen wollen. Sie können jetzt entscheiden, ob Sie ein Signal setzen möchten oder nicht".

Zusammenfassend und rückblickend ist also festzuhalten, dass die Aufnahme der präventiven Mammographie (mit einer ersten Befristung bis zum 31. Dezember 2009) als Signal für die schweizweite Einführung des Screenings zu verstehen war, wobei bis zum Ablauf der Frist klare Qualitätsrichtlinien erarbeitet werden sollten, für eine Leistung, deren (positive) Meriten als quasi unbestritten vorausgesetzt wurden, sofern sie qualitativ gut erbracht würde. Die Befristung wurde in der ab dem 1.1.2010 geltenden Fassung der KLV (AS 2009, 6085) ersatzlos gestrichen. Tatsache ist, dass sich insbesondere aus dem beigezogenen Cochrane-Report keine positive Stellungnahme für diese Leistung ablesen liess (oder lässt), dass es keine tragfähigen Krebsregisterdaten gab, und dass die nötigen Qualitätskriterien zu diesem Zeitpunkt nicht erfüllt waren, zumal es das BAG selber als Problem bezeichnete, dass die "europäischen Richtlinien noch strenger geworden sind"; gemeint waren die Richtlinien, auf welche die Qualitätssicherungs-VO schon seit 1999 verwiesen hat, und deren Anpassung von 2006 in der ELK angesprochen worden war. Hin-

³⁸ Die Zitate, die auf die Verhandlungen der ELK in der Sitzung vom 11.9.2007 zum Traktandum "4. Prävention", bzw. 4.2 Mammographie-Screening" Bezug nehmen, stammen alle aus dem Protokoll der ELK über diese Sitzung. Dieses Protokoll ist gemäss den Bestimmungen des Publikationsgesetzes (SR 170.512) in (teilweise anonymisierter Form) öffentlich zugänglich.

³⁹ Das erstaunt insofern, als den Kommissionsmitgliedern u.a. auch der Cochrane-Review 2006 von Gotzsche/Nielsen als wesentliche Entscheidungsgrundlage zugestellt wurde. Bei Gotzsche/Nielsen steht schon im Abstract "It is thus not clear whether screening does more good than harm".

⁴⁰ Auf die Anregung aus der Kommission "vielleicht noch einmal zu den Qualitätskriterien Stellung (zu) nehmen" kam von Seiten des BAG als Antwort "Da haben wir das Problem, dass die europäischen Richtlinien noch strenger geworden sind. Die Kantone müssten sich zu Regionen zusammenschliessen, um die Anzahl der zu lesenden Mammographien zu erreichen. Das wäre dann noch eine grössere Hürde". Darauf äusserte ein anderes Mitglied der Kommission: "Ich finde es sehr komisch, dass die Schweiz mit dem weltweit zweit teuersten Gesundheitswesen mit ihren Richtlinien unterhalb der europäischen Norm ist".

gegen enthält das Protokoll der ELK-Sitzung vom 11.9.2007 weitere Hinweise darauf, dass für diese Leistung, bzw. deren flächendeckende Einführung zu Lasten der KLV nicht nur ein "Signal gesetzt", sondern politischer Druck in den Kantonen aufgebaut werden sollte⁴¹. Von Seiten des BAG wurde zudem festgestellt: "Ausserdem ist die wahrheitsgetreue Information der Patienten ein wichtiger Punkt". Diesbezüglich ist festzuhalten, dass die Information der potenziellen Screening-Teilnehmerinnen im Jahre 2007 (und auch später noch) den Anforderungen an eine korrekte Information und Aufklärung nicht genügte⁴². So wurden in den Broschüren fast ausschliesslich die relativen Risiko-Reduktionszahlen genannt, was zu einer falschen Wahrnehmung bei den Adressatinnen führte und auch heute noch als Mitursache für Ängste und Unsicherheiten gesehen werden kann (vgl. dazu Kapitel 6.2 unter Zweckmässigkeit).

1.2 Änderungen der zugrunde liegenden (Rechts-) Tatsachen

- a) Sowohl die Qualitätssicherungs-VO als auch die Aufnahme der kantonalen Screening-Programme in den Leistungskatalog der KLV stützen sich im Wesentlichen auf die älteren Studien, die im Cochrane-Report vom 2011 (Gotzsche/Nielsen) zusammengefasst wurden; das gilt auch für den Report des Independent UK Panels von 2012.
- b) Die Inzidenz von schweren Brustkrebskrankungen ist in der Schweiz seit ca. 2000 klar rückläufig. Dies obwohl seit etwa Mitte der 1980er Jahre verschiedene Faktoren ein wesentlich anderes Gewicht erhalten haben als sie noch zur Zeit hatten, als die immer noch als Referenzdaten verwendeten RCTs durchgeführt wurden. Dabei sind inzidenz- und mortalitätsbeeinflussende Faktoren zu unterscheiden. Als eher inzidenz-erhöhend werden Faktoren wie erhöhter Alkoholkonsum, vermehrter Tabakkonsum⁴³ oder Übergewicht/Obesity bei Frauen dargestellt, wobei diese Faktoren oft in verschiedenen Kombinationen (kumulativ) auftreten. Inzidenzreduzierend fallen insbesondere die Änderungen bei (bzw. die starke Reduktion von) Hormontherapien ins Gewicht. Die Mortalität⁴⁴ wird auch durch Faktoren wie ein gesteigertes all-

⁴¹ Ein Votum lautete z.B.: "Ich möchte konkretere Vorschläge, um im Kanton ... etwas Druck aufsetzen zu können". Dies direkt im Anschluss an folgende Äusserung eines anderen Kommissionsmitgliedes: "Was können wir (die ELK) anderes tun, als die Frist verlängern, da das sowieso von kantonaler Ebene geregelt wird". Und weiter unten im Protokoll: "Gibt es für uns keine Möglichkeit, Druck auf die Gesundheitsdirektoren auszuüben?" Bei diesem letztgenannten Zitat ging es allerdings nicht darum, das Mammographie-Screening einzuführen – der Vorstand der GDK hatte sich schon für die Weiterführung der Leistungspflicht im Rahmen von Mammographie-Screening-Programmen ausgesprochen; vielmehr sollte Druck gemacht werden, diese (als quasi selbstverständlich betrachtete) Leistung klaren Qualitätsstandards zu unterstellen.

⁴² Vgl. dazu "Fakten und Fiktion über Krebs-Screening" in: Gerd Gigerenzer, Risiko, München 2013, S. 273 ff.

⁴³ Gemäss Bundesamt für Statistik nahmen die tabakbedingten Todesfälle aufgrund von Lungenkrebs bei Frauen in der Zeit von 1995-2007 um 61% zu, was hauptsächlich dem veränderten Rauchverhalten von Frauen zugeschrieben wird (BfS Aktuell, Tabakbedingte Todesfälle in der Schweiz 1995-2007). Aktive Raucherinnen haben gemäss einer Kohortenstudie der Women's Health Initiative eine um 16% höhere Brustkrebsrate als Nichtraucherinnen; bei Frauen mit 50 und mehr Raucherjahren (1 Raucherjahr = 1 Paket pro Tag und Jahr) lag die Rate um 35% höher (vgl. Juhua Luo et al.: Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women; a prospective cohort study, BMJ 2011; 342:d1016). Im Nationalen Krebsprogramm 2011-2015 für die Schweiz werden Tabakkonsum, Übergewicht und Alkoholkonsum als "beeinflussbare Risikofaktoren für wichtige Krebserkrankungen" (u.a. Brustkrebs) ausdrücklich erwähnt (a.a.O. S. 28).

⁴⁴ Dass die statistischen Daten über die Mortalität in der Schweiz als solche nur von mittelmässiger Qualität sind, ist ein anderes Problem, das auch auf die Qualität von Krebsregistern zurückschlägt, die sich auf diese Daten abstützen. Vgl. dazu: Colin D. Mathers et al.: Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data, in: Bulletin of the World Health Organisation, March 2005, 83 (3). Mit einer Fehlerquote von 13% (!) gehört die Schweiz zu "twelve high-income countries in Western Europe included among the 55 countries with intermediate-quality data". Kein Trost ist, wenn im WHO-Report weiter zu lesen ist: "Few (23 von 115) countries have good-quality data on mortality that can be used to adequately support policy development and implementation". In Dänemark, welches gemäss WHO ebenfalls nur eine "intermediate quality" erreicht (12% Fehlerquote), ist Karin Helweg-Larsen den Ursachen für dieses Rating nachgegangen: The Danish Register of Causes of Death (Scandinavian Journal of Public Health, 2011; 39 (Suppl. 7): 26-29). Eine vergleichbare Studie scheint es für die Schweiz nicht zu geben. Im Gegenteil: Das Bundesamt für Statistik nennt in seinem Kurzbeschrieb der Todesursachenstatistik

gemeines Gesundheitsbewusstsein, eine (besonders in den Kantonen ohne Screening-Programme) hohe Rate von opportunistischen Screenings und Änderungen/Verbesserungen in der Therapie beeinflusst.

2. Übersicht über die kantonalen Regelungen

2.1 Bern

In der Novembersession 2011 bewilligte der Grosse Rat des Kantons Bern einen mehrjährigen Verpflichtungskredit für die Jahre 2012-2020 für ein qualitätskontrolliertes Mammographie-Programm für den Kanton Bern (ohne Berner Jura). Gestützt darauf schloss der Kantonsarzt im Mai 2012 mit der Bernischen Krebsliga einen (nicht publizierten) Leistungsvertrag ab. Die Krebsliga publizierte im Januar 2013 eine überarbeitete Fassung ihres Mammographie-Screening-Programmes (Programmrichtlinien 2013). Diese Richtlinien verweisen auf die Qualitätssicherungs-VO des Bundes (vgl. oben 6.1.1). Dieses Programm wird den Frauen in der Altersgruppe von 50 – 74 Jahren angeboten (in allen anderen Programmen 50 – 69).

2.2 BEJUNE (Berner Jura, Jura, Neuenburg)

Das "Centre de dépistage du cancer du sein BEJUNE" ist seit dem 17.1.2007 als Verein im Handelsregister des Kantons Jura eingetragen. Gründungsmitglieder waren die Kantone Jura und Neuenburg; seit 2008 ist auch der Kanton Bern Vereinsmitglied. Der Verein betreibt auf der Basis von Leistungsverträgen mit den 3 Mitglieds-Kantonen für die Kantone Jura und Neuenburg sowie den Berner Jura ein gemeinsames Brustkrebs-Früherkennungsprogramm.

2.3 Freiburg

Der Staatsrat des Kantons Freiburg hat am 3. November 2003 eine Verordnung über das Register für das kantonale Programm zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie (ASF 2003_153) erlassen. Durchgeführt wird das Früherkennungsprogramm von der Krebsliga Freiburg gemäss Vertrag mit der kantonalen Direktion für Gesundheit und Soziales von 2003. Mit Verordnung vom 23. Oktober 2012 (ASF 2012_097) hat der Staatsrat des Kantons Freiburg die Vereinbarungen zwischen den Krankenversicherern zur Übernahme des Brustkrebs-Screenings, gestützt auf Art. 46 Abs. 4 KVG, genehmigt.

2.4 Genf

Der Kanton hat die am 1. Oktober 1998 ins Handelsregister eingetragene Fondation genevoise pour le dépistage du cancer du sein u.a. mit der Schaffung und dem Betrieb eines Centre de Coordination für die Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen (le dépistage du cancer du sein dans la population féminine) beauftragt. Das betreffende Programm wird in Zusammenarbeit mit der Krebsliga Schweiz betrieben. Da es bezüglich des Tarifs für diese Leistung zu keiner Einigung zwischen den Tarifparteien (Koordi-

nationsstiftung, Association des médecins du canton de Genève und santésuisse) kam, wurde dieser vom Conseil d'Etat festgesetzt (K1 15.18 vom 15.12.2008).

2.5 Graubünden

Der Grosse Rat hat in der Sitzung vom 27. August 2009 u.a. beschlossen, das Gesetz über die Krankenversicherung und die Prämienverbilligung (KPVG, 542.100) mit den Artikeln 19a (Mammographie-Screening) und 19b (Datenlieferung) zu ergänzen. Am 24. Oktober 2010 wurde ein entsprechender Dienstleistungsvertrag mit der Krebsliga St. Gallen-Appenzell (heute: Krebsliga Ostschweiz) abgeschlossen, welche das Programm "donna"-Brustkrebs-Früherkennung für Frauen ab 50 durchführt (vgl. www.donna-programm.ch).

2.6 St. Gallen

Schon am 29. Juli 2008 hatte der Grosse Rat des Kantons St. Gallen das Einführungsgesetz zur Bundesgesetzgebung über die Krankenversicherung (331.11) mit den Artikeln 16^{bis} (Mammographie-Screening-Programm) und 16^{ter} (Datenherausgabe) ergänzt. Die beiden Bestimmungen waren inhaltlich offensichtlich "Vorbild" für die Regelung im Kanton Graubünden. Allerdings enthält Art. 16^{bis} Abs. 2 des St. Galler Gesetzes noch eine ausdrückliche Ermächtigung der Regierung, die Durchführung des Programmes mit Leistungsvereinbarung einer privaten Organisation zu übertragen. Dieser Vertrag wurde ebenfalls (wie in Graubünden) mit der Krebsliga St. Gallen-Appenzell (heute: Krebsliga Ostschweiz) abgeschlossen. Mit Beschluss vom 10. August 2010 genehmigte der St. Galler Regierungsrat auch den zwischen der Krebsliga und santésuisse abgeschlossenen Tarifvertrag vom 27. Mai/8. Juni 2010.

2.7 Thurgau

Aufgrund einer parlamentarischen Interpellation vom Juli 2008 erteilte das Departement für Finanzen und Soziales dem kantonsärztlichen Dienst den Auftrag, ein Mammographie-Screening sowie die Führung eines Krebsregisters auf Beginn des Jahres 2011 einzuführen. Der Auftrag wurde im Januar 2010 der Spital Thurgau AG erteilt. Im Januar 2011 fanden die ersten Untersuchungen im Rahmen des Früherkennungsprogrammes statt (das Krebsregister startete 2012).

2.8 Waadt

Bereits seit dem 23. Januar 1991 besteht die Fondation pour le dépistage du cancer du sein (FDCS). Nach einer Pilotphase (1993-1998) wurde das Früherkennungsprogramm 1999 auf den ganzen Kanton ausgedehnt. Soweit die Kosten nicht von den Krankenversicherern getragen werden, deckt der Kanton Waadt (Service de la Santé Public) den grössten Teil der Fixkosten des Programmes mit einer Subvention. Es besteht eine Zusammenarbeit mit dem Programm BEJUNE (vgl. oben 2.2).

2.9 Wallis

Im Kanton Wallis führt der Verein Promotion Santé Valais (bis 2010 Ligue valaisanne contre les maladies pulmonaires et pour la prévention) im Auftrag der Gesundheitsdirektion ein Früherkennungsprogramm durch. Rechtsgrundlage ist Art. 95 Abs. 3 des Gesundheitsgesetzes (LS 800.1). Das Programm ist für die teilnehmenden Frauen völlig kostenlos.

A3 Randomisierte klinische Studien (RCTs) zum systematischen Mammographie-Screening⁴⁵

1. The New York Trial (1963)

Methodik	Individuelle Randomisierung innerhalb von "matched pairs" (bezogen auf Alter, Familiengrösse und Erwerbsstatus). Verblindete Auswertung in einer Untergruppe von Totenscheinen, bei denen Brustkrebs als Todesursache angegeben wurde.
Teilnehmer-Charakteristik	Frauen zwischen 40 und 64 Jahren; (wahrscheinlich) 31'092 Paare (n = 62'184) wurden in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert.
Intervention	Mammographie in zwei Ebenen; 4 Screening-Zyklen und jährliche körperliche Untersuchung in der Screening-Gruppe; Screening Intervall 12 Monate. "usual care" in der Kontrollgruppe.
Dauer des Screenings	3 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; brustkrebspezifischen Mortalität; chirurgische Eingriffe; Strahlentherapie.
Anmerkungen	Teilnahmerate 65% in der Gesamtpopulation; ca. 58%, 50% und 40% Teilnahmerate im 2., 3. und 4. Screening Zyklus respektive. Keine Angaben zur Kontamination des Kontrollarmes (Durchführung von opportunistischen Mammographien in der Kontrollgruppe).
Einschätzung des Bias-Risikos	Möglicherweise hoch, da 336 Frauen in der Kontrollgruppe, aber 853 Frauen in der Screening-Gruppe wegen vorbestehender Brustkrebserkrankung ausgeschlossen wurden. Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen unklar.

Tabelle 10: Charakteristika des New York Trial

⁴⁵ Für die Literaturreferenzen zu den einzelnen Studien sei auf [Gotzsche et al., 2011] verwiesen.

2. The Malmö-Trial (1976)

Methodik	Individuelle Randomisierung auf Basis einer Computerliste einer Geburtskohorte, wobei die erste Hälfte zum Screening eingeladen wurde. Verblindung für die Outcome-Erhebung.
Teilnehmer-Charakteristik	Frauen zwischen 45 und 69 Jahren; 21'241 randomisiert in die Screening-Gruppe, 21'240 (21'244 ?) in die Kontrollgruppe.
Intervention	Mammographie in einer Ebene alle 18 bis 24 Monate in der Interventionsgruppe. 6 bis 8 Screening-Zyklen. "usual care" in der Kontrollgruppe.
Dauer des Screenings	12 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; (spezifische) Brustkrebsmortalität; chirurgische Eingriffe; Strahlentherapie, Chemotherapie.
Anmerkungen	Teilnahmerate ca. 70%.
Einschätzung des Bias-Risikos	Bias möglich: 154 Frauen wurden in der Kontrollgruppe, 49 in der Interventionsgruppe ausgeschlossen. Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen adäquat, allerdings nicht bei der Weiterführung der Studie.

Tabelle 11: Charakteristika des Malmö-Trial

3. The Two-County-Trial: Kopparberg und Östergötland (1977)

Methodik	Stratifizierte Cluster-Randomisierung auf Basis von Kommunalbezirken; leichte Differenzen bei der Einteilung in den jeweiligen Counties. Verblindung der Todesursachenerhebung zumindest in späteren Jahren.
Teilnehmer-Charakteristik	Frauen zwischen 40 und 74 Jahren; 94'390 randomisiert in die Screening-Gruppe, 68'618 in die Kontrollgruppe (n = 163'008).
Intervention	Mammographie-Screening (1 Ebene), Screeningintervall 24 – 36 Monate. 2 bis 4 Screening-Zyklen. "usual care" in der Kontrollgruppe.
Dauer des Screenings	7 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität und (spezifische) Brustkrebsmortalität in beiden Counties; chirurgische Eingriffe; Strahlentherapie, Chemotherapie nur in einem County.
Anmerkungen	Hohe (initiale) Teilnahmerate (>90%), altersabhängig.
Einschätzung des Bias-Risikos	Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen nicht adäquat, Bias-Risiko eher hoch.

Tabelle 12: Charakteristika des Two-County-Trial

4. The Edinburgh-Trial (1978)

Methodik	Stratifizierte Cluster-Randomisierung auf Basis von Arztpraxen. Verblindung für die Outcome-Erhebung unbekannt.
Teilnehmer-Charakteristik	54'654 Frauen zwischen 45 und 64 Jahren in 87 Clustern; Anzahl der Teilnehmerinnen und Anzahl der Arztpraxen variiert in den unterschiedlichen Publikationen.
Intervention	Screening-Gruppe: Screening-Intervall 24 Monate. Mammographie und körperliche Untersuchung im Jahr 1, 3, 5 und 7; körperliche Untersuchung in den Jahren 2, 4 und 6. "usual care" in der Kontrollgruppe.
Dauer des Screenings	6 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; (spezifische) Brustkrebsmortalität; Strahlentherapie.
Anmerkungen	Teilnahmerate initial 60%; Keine Angaben zur Kontamination des Kontrollarmes (Durchführung von opportunistischen Mammographien in der Kontrollgruppe).
Einschätzung des Bias-Risikos	Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen nicht adäquat, Bias-Risiko eher hoch. 177 Ausschlüsse wegen Brustkrebsvorerkrankung in der Kontrollgruppe und 338 in der Interventionsgruppe.

Tabelle 13: Charakteristika des Edinburgh-Trial

5. The Canadian Trial (Canada I und Canada II, 1980)

Methodik	Individuelle Randomisierung in 2er oder 4er Blöcken, stratifiziert nach Studienzentrum und Altersgruppe in 5-Jahresklassen. Verblindung für die Outcome-Erhebung.
Teilnehmer-Charakteristik	39'459 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren randomisiert.
Intervention	Mammographie in zwei Ebenen; 4 bis 5 Screening-Zyklen in jährlichem Intervall inklusive körperlicher Untersuchung.
Dauer des Screenings	5 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; (spezifische) Brustkrebsmortalität; chirurgische Eingriffe.
Anmerkungen	Teilnahmerate initial 100%, auf 87% im 5. Screeningzyklus fallend. Kontamination des Kontrollarms: 5% im ersten und zweiten Jahr, 8% während des vierten und fünften Jahres.
Einschätzung des Bias-Risikos	Geringes Bias-Risiko, Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen adäquat.

Tabelle 14: Charakteristika des Canadian Trial

6. The Stockholm-Trial (1981)

Methodik	Individuelle Randomisierung nach Geburtstag.
Teilnehmer-Charakteristik	60'800 Frauen im Alter von 40 bis 64 Jahre. Anzahl der Frauen in den verschiedenen Publikation unterschiedlich angegeben.
Intervention	Mammographie in einer Ebene, circa alle 2 Jahre.
Dauer des Screenings	4 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; spezifische Mortalität; chirurgische Eingriffe.
Anmerkungen	Teilnahmerate ca. 80%; Mammographie in der Kontrollgruppe ca. 8% während eines Jahres.
Einschätzung des Bias-Risikos	Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen unklar.

Tabelle 15: Charakteristika des Stockholm Trial

7. The Göteborg-Trial (1982)

Methodik	Individuelle Randomisierung mittels Computer-Software, im Mittel im Verhältnis 1 : 1.6.
Teilnehmer-Charakteristik	Frauen von 50 bis 59 Jahren; 10'112 in der Screening-Gruppe, 15'997 in der Kontrollgruppe.
Intervention	Mammographie in 2 Ebenen beim ersten Screening, in einer Ebene bei den Folgeuntersuchungen. Insgesamt 5 Screening-Zyklen im Abstand von 18 Monaten.
Dauer des Screenings	4 - 5 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; spezifische Mortalität.
Anmerkungen	Teilnahmeraten 85%, 78%, 79%, 77%, 75% in den Zyklen 1-5. Mammographie in der Kontrollgruppe: 19% während der letzten 2 Jahre.
Einschätzung des Bias-Risikos	Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen unklar.

Tabelle 16: Charakteristika des Göteborg Trial

8. The UK Age Trial (1991)

Methodik	Individuelle Randomisierung durch einen Computer, Randomisierungsverhältnis 1:2.
Teilnehmer-Charakteristik	160'921 Frauen im Alter von 39 bis 41 Jahre, wovon 53'914 der Screening-Gruppe und 107'007 der Kontrollgruppe zugeteilt wurden.
Intervention	Mammographie in zwei Ebenen bei der ersten Untersuchung und in einer Ebene bei den Folgeuntersuchungen, 7 jährliche Untersuchungen geplant.
Dauer des Screenings	8 Jahre
Erhobene Outcomes	Gesamtmortalität; spezifische Mortalität.
Anmerkungen	Teilnahmerate ca. 81 %.
Einschätzung des Bias-Risikos	Verdeckte Zuordnung (allocation concealment) der Teilnehmerinnen adäquat.

Tabelle 17: Charakteristika des UK Age Trial

A4 Erläuterung von Fachbegriffen zur Beschreibung der diagnostischen Güte

Die Güte eines diagnostischen Verfahrens wird üblicherweise mit spezifischen Fachbegriffen beschrieben. Da diese Termini im vorliegenden Bericht häufig verwendet werden (müssen), bieten wir an dieser Stelle für die damit nicht-vertrauten Leser eine Einführung und Zusammenfassung der Definitionen.

Bei der Testung von diagnostischen Verfahren werden diese auf Patienten angewendet, bei denen die Diagnose mit dem zur jeweiligen Zeit gültigen "Goldstandard" gestellt worden ist, und bei Personen, die diese Diagnose sicher nicht aufweisen.

Da kein Test perfekt ist, können getestete Personen wie folgt eingeteilt werden (Vier-Felder-Tafel):

	Personen mit "Krankheit" (a + c)	Personen ohne "Krankheit" (b + d)
Test positiv (a + b)	richtig-positiv (a)	falsch-positiv (b)
Test negativ (c + d)	falsch-negativ (c)	Richtig-negativ (d)

Tabelle 18: Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte

Die **Sensitivität** (auch **Richtig-Positiv-Rate**; englisch: *sensitivity* oder *true positive rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich Erkrankten durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als erkrankt erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Erkrankten an, oder anders ausgedrückt, gibt die Sensitivität Antwort auf die Frage: Wie hoch ist der Anteil der Kranken und einem positiven Ergebnis bei diesem diagnostischen Verfahren?

Die Sensitivität entspricht demnach der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{positiv erkannt} | \text{tatsächlich positiv}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: Sensitivität = $a / (a+c)$

Die **Spezifität** (auch **Richtig-Negativ-Rate**, englisch: *specificity* oder *true negative rate*) eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich Gesunden auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ (= als gesund) erkannten Patienten an der Gesamtheit der in Wirklichkeit Gesunden an, oder anders

ausgedrückt, gibt die Antwort auf die Frage: Wie hoch ist der Anteil der Gesunden mit einem negativen Ergebnis bei diesem diagnostischen Verfahren?

Die Spezifität entspricht somit der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{negativ erkannt}|\text{tatsächlich negativ}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: Spezifität = $d / (b+d)$.

Der **positive Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives *Test-Ergebnis* auch tatsächlich zu einem Patienten mit der Krankheit gehört. Sie gibt also den Anteil der richtig als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an, oder, anders ausgedrückt, gibt Antwort auf die Frage: Welcher Anteil der Positiven sind tatsächlich krank?

Synonyme sind unter anderem: **positiver prädiktiver Wert**; englisch: *positive predictive value*, Abkürzung PPV. Vor allem die Abkürzung *PPV* wird häufig verwendet.

Der positive Vorhersagewert entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig positiv erkannt}|\text{positiv erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: PPV = $a/(a+b)$.

Der **negative Vorhersagewert** eines Diagnoseverfahrens bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Test-Ergebnis auch tatsächlich zu einem Nichtkranken gehört. Sie gibt also den Anteil der richtig als negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse an, oder gibt Antwort auf die Frage: Welcher Anteil der Negativen sind tatsächlich gesund.

Synonyme sind unter anderem: negativ prädiktiver Wert; englisch: *negative predictive value*; Abkürzung NPV)

Der negative Vorhersagewert entspricht der bedingten Wahrscheinlichkeit:

$$P(\text{richtig negativ erkannt}|\text{negativ erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Oder mit den Buchstaben der Vierfeldertafel ausgedrückt: NPV = $d/(c+d)$

Die **absolute Risikoreduktion** bezeichnet das absolute Ändern eines Ereignisses durch eine Intervention bzw. Behandlung bezogen auf alle Untersuchte.

Eine Änderung der Mortalität von 2% auf 1.6% entspricht zum Beispiel einer Änderung des absoluten Risikos um 0.4%-Punkte.

Die **relative Risikoreduktion** beschreibt, um wie viel Prozent das Risiko durch eine Intervention verringert wird. Eine Änderung der Mortalität von 2% auf 1.6% entspricht einer Änderung des Relativen Risikos um 20%.