

Evaluation des Bayerischen Mammographie-Screenings



Professor Dr. Dieter Hölzel

Screening ist ein Angebot an Gesunde, sich einer bestimmten Untersuchung zu unterziehen, um bisher nicht bekannte Erkrankungen zu diagnostizieren. Mit einem Mammographie-Screening soll Brustkrebs früh erkannt und damit die Brustkrebssterblichkeit gesenkt werden. Die angebotene Untersuchung ist aber derzeit nicht perfekt. Erkrankungen werden übersehen oder zu spät erkannt und es gibt Verdachtsbefunde, die sich erst nach Kontrolluntersuchungen, zum Teil nach invasiver Abklärung, als falsch-positiv, das heißt als gutartig einstufen lassen. Wenn Ärzte gesunde Frauen zur Teilnahme am Bayerischen Mammographie-Screening (BMS) auffordern sollen, muss evident sein, dass die Brustkrebssterblichkeit der Teilnehmerinnen tatsächlich gesenkt wird und das Screening eine hohe Qualität hat, damit die Belastung für die gesunden Frauen minimiert ist. Wegen dieser Randbedingungen ist eine Infrastruktur zu schaffen, die die Qualität des Screenings belegt und verbessern kann. Dies leistet das BMS.

Gratwanderung des Mammographie-Screenings

Dass die Nutzen-Schadens-Bilanz beim Mammographie-Screening kritisch bewertet werden kann, ist durch die kontroversen Diskussionen der letzten Jahre ins Bewusstsein gerückt worden. Diese Diskussionen wurden vor allem durch eine Metaanalyse der Cochrane-Collaboration angestoßen. Keine bedeutende Institution hat aufgrund der biometrisch unausgewogenen Metaanalyse ihre Screeningempfehlung verändert. Auch Deutschland hat sich in 2002, fast 15 Jahre nach Beginn des Screenings in anderen Ländern, zu einem bevölkerungsbezogenen Mammographie-Screening für 50- bis 69-Jährige mit einer Untersuchung alle zwei Jahre durchgerungen.

Das ist zu begrüßen, denn die Fakten sprechen eine eindeutige Sprache. Es besteht im Intervall zwischen etwa 2 und 50 mm ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Brustkrebssterblichkeit (Abbildung 1). Das 15-Jahres-Überleben steigt mit jedem um einen Millimeter kleineren Tumor um etwa 1,3 %. Wenn ein 8 bis 9 mm großer Tumor entdeckt wird, überleben etwa 90 % der Patientinnen. Bei einem Tu-

morddurchmesser von 28 mm sinkt das Überleben auf 64 %. Die Chance des BMS besteht also darin, durch sehr frühe Entdeckung des Tumors die Brustkrebsmortalität nennenswert um 30 % und mehr zu senken, wie in randomisierten Studien belegt und auch in der Feldstudie München gezeigt wurde. Der Rückgang der Brustkrebsmortalität in Ländern wie England, Holland und den USA mit unterschiedlichen zentralen oder dezentralen Screeningkonzepten bestätigt empirisch diese Chance, auch wenn ein Teil des Rückgangs auf die adjuvante Therapie zurückzuführen sein dürfte.

Weshalb ist diese Reduktion der Mortalität gleichzeitig kritisch zu bewerten? Erst kürzlich sind im *New England Journal of Medicine* wieder die bekannten Zahlen zusammengestellt worden. Abbildung 2 zeigt die Wahrscheinlichkeiten für falsch-positive Mammographien, für Biopsien und Brustkrebsneuerkrankungen, wenn sich Frauen im Alter von 40, 50 oder 60 Jahren zehn Jahre lang einer jährlichen Mammographie unterziehen. Abbildung 3 beschreibt die ohne Screening zu erwartende Erkrankungshäufigkeit in zehn Jahren, die durch Screening zusätzlich entdeckten Erkrankungen und die vermeidbaren

Sterbefälle. Diese Fakten zeigen ein Risiko von 6,5 %, im Alter zwischen 50 und 69 Jahren an Brustkrebs zu erkranken. Für das zweijährige Screening im BMS ist zu zeigen, dass die in Abbildung 2 dargestellten Belastungen wenn möglich unterschritten werden – sie sind abhängig von der Anzahl der Untersuchungen – und gleichzeitig eine vergleichbar hohe Überlebensrate erreicht werden kann. Das mittlere brustkrebsbedingte Sterbealter beträgt zurzeit in der Region München 69 Jahre. Ein durch das Screening verhindert Sterbefall entspricht etwa 14 gewonnenen Lebensjahren. Somit ergeben sich Kosten von etwa 9000 Euro für ein gewonnenes Frauenjahr. Mammographie-Screening ist also zugleich Verpflichtung und Herausforderung für ein Gesundheitssystem, das sich eine solche Investition leisten kann. Abhängig von der Sichtweise changiert die Screeningbilanz: Trotz des geringen positiven Effektes in Abbildung 3 ergeben sich für Deutschland erschreckend hohe Zahlen im Fall des Nichthandelns: Etwa 45 000 Sterbefälle wären vermeidbar gewesen, wenn sich der Bundesausschuss für Früherkennung Ende der achtziger Jahre wie in anderen Ländern zur Einführung der Mammographie entschieden hätte.

Abbildung 1: Abhängigkeit des Lymphknotenstatus und des Überlebens vom Tumordurchmesser.

Die Schätzungen zum Lymphknotenstatus beruhen auf $n = 5000$ Erkrankungen mit 11 Stützpunkten. Es ergibt sich für einen positiven Lymphknotenstatus ein linearer Zusammenhang ($y = 13,1 + 1,33 \cdot x$); $x =$ Tumordurchmesser in mm. Varianz = 96 %. Die Schätzungen zum Survival beruhen nur auf 4 Stützpunkten, zeigen aber in Übereinstimmung mit der Literatur einen vergleichbaren Zusammenhang im Intervall von 2,5 bis 50 mm. Jenseits dieses Bereichs sind die Zusammenhänge nicht linear.

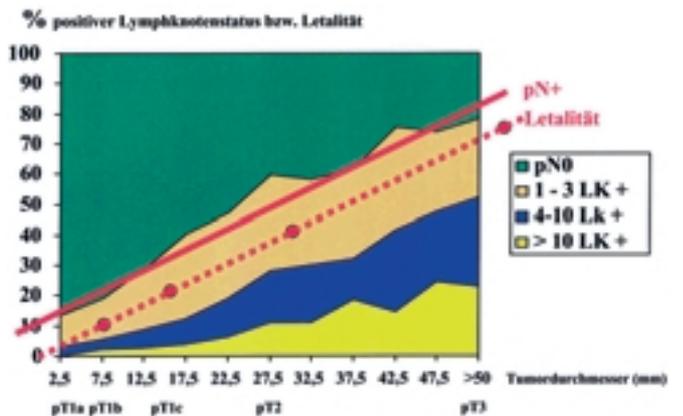
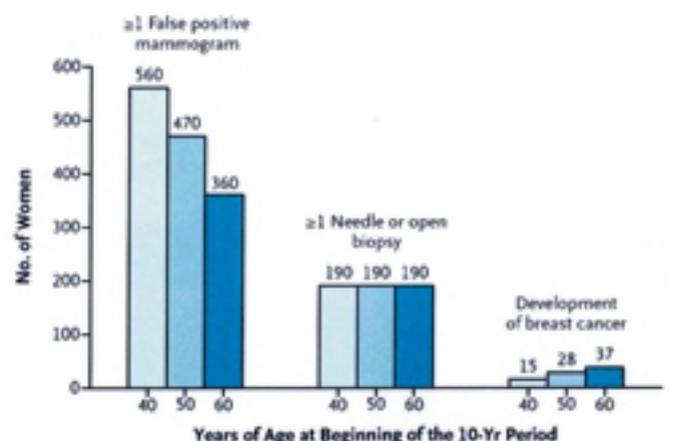


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeiten für falsch-positive Mammographien, Biopsien und Krebsneuerkrankungen, die mit einer jährlichen Mammographie über zehn Jahre für 1000 Frauen verbunden sind.

Quelle: *N Engl J Med* 2003; 348:1672.



Ebenen der Evaluation

Der Begriff Evaluation ist im Rahmen der Qualitätssicherung für das BMS umfassend zu interpretieren. Es ist mehr zu tun, als Daten zu erfassen und statistisch auszuwerten. Unter Evaluation sind alle Maßnahmen zu verstehen, die die Versorgung transparent machen, Sicherheit und Wirksamkeit belegen und die Qualität des BMS kontinuierlich unterstützen. Die Evaluation beginnt mit der Niederschrift des Studienprotokolls für das BMS, das jeden Schritt der Versorgungskette beschreibt und wohl einmalig für ein GKV-Leistungsangebot ist.

Für die Evaluation erfüllt das BMS vier wichtige Voraussetzungen:

1. Für das bevölkerungsbezogene BMS sind die Adressen aller Frauen zwischen 50 und 69 Jahren verfügbar, um ein Einladungssystem zu etablieren. Die Pflege dieses Datenbestandes ist bis zum 80. Lebensjahr aller Frauen zur Bewertung der Auswirkungen des BMS bis in die achte Lebensdekade hinein gesichert.
2. Die vollzählige Erhebung aller Brustkrebs-erkrankungen in Bayern wird von den regionalen Krebsregistern sichergestellt.
3. Es existiert eine adäquate Infrastruktur qualifizierter Mammographie, die in Net-

zen organisiert nach Protokoll kooperieren. 4. Der gesamte Prozess des Screenings ist zu dokumentieren, beginnend bei der Einladung, über die Erst-, Zweit- und Drittbefundung bis zur Biopsie und pathologischen Befundung. Dies ist im BMS mit einem zentralen Server und durch Vernetzung aller mitwirkenden Ärzte vorbildlich realisiert.

Die Evaluation ist damit essenzieller Bestandteil des Qualitätssicherungsprozesses. Zwei Ebenen werden im Folgenden skizziert: Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit und die Rückkoppelung der Ergebnisse zur Unterstützung der Qualität im BMS.

Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit

Die Reduktion der Brustkrebsmortalität und in der Folge der Gesamtmortalität ist das Ziel. Wegen der Gesetzmäßigkeit des Krankheitsverlaufs – die mittlere Überlebenszeit tumorbedingter Brustkrebssterbefälle beträgt etwa vier Jahre – kann dieser Nachweis auch erst vier Jahre nach Beginn des BMS, also ab dem Jahr 2008, geführt werden. Die Senkung der Gesamtmortalität wird im Jahr 2010 belegt werden können. Die Sterblichkeit der Frauen beträgt in Deutschland im Alter von

60 bis 65 Jahren 0,685 % und sollte mit dem BMS auf etwa 0,660 % gesenkt werden. Dafür sind etwa zwei Screening-Runden und Vergleiche zu Nichtteilnehmerinnen erforderlich.

Aufgrund des in Abbildung 1 dargestellten Zusammenhangs ist der Tumordurchmesser ein aussagekräftiger Surrogatparameter. Mit der Verteilung des Tumordurchmessers und dem Anteil der früh entdeckten in-situ-Karzinome lassen sich frühzeitig internationale Vergleiche ziehen. Kritisch wird die Beurteilung des BMS zum Status ante. Grund dafür ist die Unkenntnis über die Wirkung des existierenden grauen Screenings. Zwei Beurteilungsebenen gibt es. In 2003 werden erstmalig von den klinischen Krebsregistern bevölkerungsbezogene Daten zum Brustkrebs für Bayern vorgelegt werden. Sie werden die Bezugsdaten für die Wirkung bezüglich Inzidenz und Tumorgroße sein. Umso überzeugender wird die Wirksamkeit zu belegen sein, je höher die Sensitivität ist und je weniger Tumorerkrankungen damit übersehen werden. Deshalb sind Intervall-Karzinome, Neuerkrankungen, die bei einer negativen Screeninguntersuchung innerhalb von zwei Jahren vor dem nächsten Screeningtermin auftreten, ein wichtiger Qualitätsindikator für die Bewertung. Sie werden regelmäßig durch Abgleich mit den Krebsregistern zugänglich werden. Eine hohe Spezifität, also die Wahrscheinlichkeit, gesunde, nicht an Brustkrebs erkrankte Frauen auch als gesund zu erkennen, ist ein Maß für die Sicherheit des Mammographie-Screenings. Die Anzahl der Frauen, für die zusätzliche Untersuchungen indiziert erscheinen, die in sechs oder zwölf Monaten kontrolliert werden oder die a posteriori unnötig biopsiert wurden, ist zu minimieren (Abbildung 2). Einen wichtigen Beitrag zu dieser Sicherheit leistet das Dokumentationssystem, das ab der zweiten Screeningrunde die Daten früherer Untersuchungen für jeden in der Versorgungskette mitwirkenden Arzt bereithält.

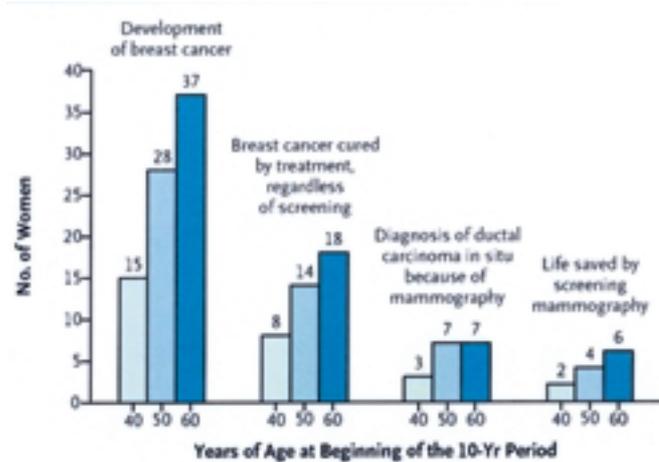


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeiten für eine Heilung ohne Mammographie-Screening und für zusätzlich entdeckte in-situ-Karzinome und Heilungen mit Mammographie-Screening.

Quelle: N Engl J Med 2003; 348:1672.

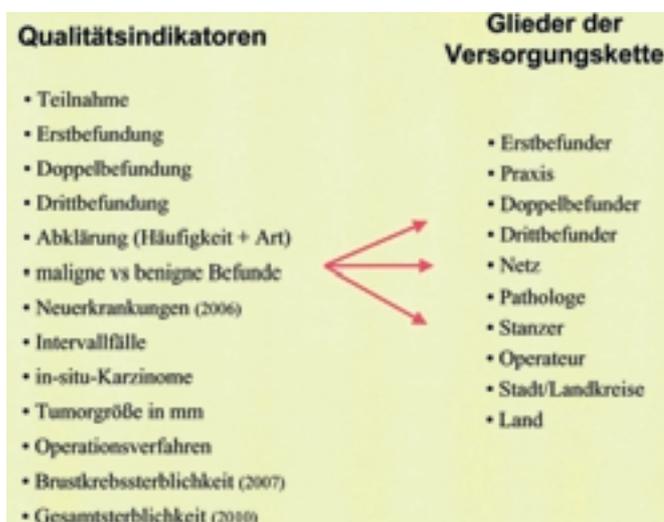


Abbildung 4: Ebenen der Evaluation. Eine Vielzahl von Qualitätsindikatoren ist zur Beschreibung des BMS zu ermitteln und in Relation zu Regionen, Netzen und Befundern zu setzen.

Von Bedeutung für die Öffentlichkeit ist die Beurteilung des BMS an sich. Diese ist nur im Vergleich der Krebserkrankungen von Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen möglich, der im BMS realisiert wird. Die WHO hat aufgrund der Kritik am Screening alle Länder aufgerufen, solche Daten aus bevölkerungsbezogenen Screeningaktivitäten für die scientific community zu erarbeiten, was im BMS durch adäquate Planung, nicht durch zusätzliche Kosten erreicht wird.

Rückkoppelung der Ergebnisse

Aufgabe der Evaluation ist es, die vielen Qualitätsindikatoren aufzubereiten, diese für die involvierten Ärzte der Versorgungskette und abhängig von ihrer regionalen Zugehörigkeit auszuweisen und die Ergebnisse allen

Beteiligten zur Verfügung zu stellen (Abbildung 4). Damit zu beantwortende Fragen sind unter anderem:

Wie hoch wird die Beteiligung am BMS in Bayern, in den Landkreisen und in den einzelnen Gemeinden sein? – Ist die Beteiligung auf Gemeindeebene ein Spiegelbild der Öffentlichkeitsarbeit des BMS, der Information und Einstellung der niedergelassenen Ärzte? – Wie gut sind die Erstbefunder? – Wie hängt deren Leistung von der jährlichen Befundungszahl ab? – Wie häufig widersprechen sich Erst- und Zweitbefunder? – Wie entscheidet dann der Drittbefunder? – Wie häufig wird eine Biopsie veranlasst? – Wie häufig widersprechen sich Pathologen? – Welches Netz legt die besten Werte zu Sensitivität und Spezifität vor? – Wo wird die Rate der Intervallkarzinome liegen? – Was wird der mittlere Tumordurchmesser sein? – Wie weit hängt er von Zusatzuntersuchungen wie der fakultativen Palpation oder ergänzender Sonographie ab? – Wie groß ist der Anteil der entdeckten Frühstadien?

Für viele dieser Qualitätsindikatoren gibt es in den europäischen Leitlinien niedergelegte, akzeptable und wünschenswerte Grenzwerte, auf die ein kontinuierlicher Qualitätssicherungsprozess hinarbeiten muss. Ein solcher Prozess erfordert die regelmäßige Rückkopplung der eigenen Erfahrung für jeden mitwirkenden Arzt und für jedes Netz. Dieses Gesamtkonzept verdeutlicht aber auch das Versäumnis des für die Früherkennung zuständigen Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen. Es ist nicht die Anerkennung der Mammographie als Früherkennungsleistung in der GKV. Vielmehr ist es das Tolerieren des grauen Screenings, des Anstiegs der Mammographiehäufigkeit von der klinisch notwendigen Anzahl auf das etwa Sechsfache, obwohl die Qualitätsprobleme seit langem bekannt sind.

Da das BMS kurzfristig den Einstieg in ein flächendeckendes Screening auf der bestehenden Infrastruktur vollzogen hat, ist es der zum Teil unwissenschaftlichen a priori-Kritik der Vertreter des zentralen Screenings ausgesetzt. Trotz mehr als zehnjähriger Planung und Durchführung von Modellprojekten liegen bisher keine überzeugenden Ergebnisse vor, auch ist nicht erkennbar, wie kurzfristig mit einem zentralen Ansatz ein flächendeckendes Screening etabliert werden kann. Zudem belegt die Literatur mit USA und England die funktionale Äquivalenz von dezentralem und zentralem Screening.

Die Kritik und die sensibilisierte Öffentlichkeit erfordern deshalb die besonders strikte Einhaltung der europäischen Leitlinien im BMS, obwohl bekannt ist, dass Forderungen, wie eine bestimmte Anzahl von jährlichen

Befunden pro Untersucher, die Problematik der Palpation, die Trennung zwischen klinischer und Screening-Mammographie nicht evidenz-basiert sind, zum Teil mittlerweile auch widerlegt wurden. Auch die Methodik muss Kompromisse eingehen: Auf die systematische Erfassung des Status quo als einmalige erkenntnistheoretische Chance musste verzichtet und sogar das Eigentor mitgetragen werden, dass mit den rigorosen Anforderungen indirekt der Status ante des grauen Screenings als nicht tolerierbar eingestuft wird. Es ist zu hoffen, dass die Ende des Jahres vorliegenden Richtlinien bei einem anderen Bundesland die Nutzung dieser Chance ermöglichen und das graue Screening bewerten. Aufgabe der Evaluation wird es wegen des hohen Qualitätsanspruchs auch sein, die Qualitätssicherung auf das Notwendige zu reduzieren und in Flaschenhalse des BMS zu investieren. Die Anekdote des ersten Qualitätssicherers Henry Ford ist hierfür die geeignete Metapher: Nach Sichtung der Qualität der Einzelteile verschrotteter Autos reduzierte er die Qualität noch neuwertiger und verbesserte die mangelhafter Teile. Höchste Qualität und Effizienz sind zu vereinbarende Ziele.

BMS verhindert graues Screening

Mit dem BMS ist für ein bevölkerungsbezogenes Versorgungsangebot für jährlich rund 700 000 Frauen in Bayern eine bemerkenswerte Infrastruktur geschaffen worden. Jeder Schritt des BMS ist in einem Studienprotokoll niedergelegt. Eine detaillierte Dokumentation und das Feedback des eigenen Handelns werden die Wirksamkeit und die Sicherheit für alle mitwirkenden Ärzte und die Öffentlichkeit transparent machen. Mit dieser Infrastruktur wird das Gesundheitssystem auch einen wissenschaftlichen Beitrag für die scientific community stellen und überzeugend die Senkung der Brustkrebsmortalität in Bayern durch das BMS darlegen können. Das BMS hat aufgrund der Konzeption Vertrauen verdient und alle, insbesondere die noch nicht mitwirkenden Krankenkassen sind aufgefordert, sich für eine hohe Inanspruchnahme mit adäquater Information der anspruchsberechtigten Frauen einzusetzen. Das nicht zu tolerierende graue Screening auf ungesicherter Qualitätsgrundlage hat im Alter zwischen 50 und 69 Jahren ein Ende. Es wird durch ein transparentes, qualitätsgesichertes Angebot abgelöst.

Literatur beim Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. Dieter Hölzel, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München, Klinikum Großhadern/IBE, Marchioninistraße 15, 81377 München, Telefon 089 7095-4486 oder -4480, Fax 089 7095-4753, E-Mail: hoe@ibe.med.uni-muenchen.de