

Zweifel am Nutzen des Mammografie-Screenings: Balancierte Information der Frauen tut Not



Peter Jüni



Tobias Erlanger



Marcel Zwahlen

Die Veröffentlichung der Mammografie-Stellungnahme des Swiss Medical Boards wurde sehr unterschiedlich aufgenommen. Allerdings bestehen schon länger Zweifel, ob beim Mammografie-Screening wirklich der Nutzen (bescheidene Reduktion der Brustkrebssterblichkeit) gegenüber den schädlichen Auswirkungen (Abklärungen von falsch-positiven Befunden und Überdiagnosen) überwiegt. Unklar ist zudem, ob Mammografie-Screening-Programme tatsächlich die Gesamtsterblichkeit senken. Sicher ist, dass den betroffenen Frauen eine ausgewogene und verständliche Information zur Verfügung stehen sollte.

Mit Basel-Stadt hat sich vor kurzem ein weiterer Kanton dazu entschlossen,

ein systematisches Mammografie-Screening-Programm zur Brustkrebsvorsorge einzuführen. Im Juli dieses Jahres wurde ein erster Einladungsversand an Einwohnerinnen von Basel-Stadt verschickt, in welchem zur freiwilligen Teilnahme geraten wird. Bei einem Intervall von zwei Jahren aller im Kanton wohnhaften Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren werden jährlich rund 12 000 Frauen zu einer freiwilligen Vorsorgeuntersuchung eingeladen. Die Durchführung des Programms wird von der Krebsliga beider Basel organisiert, welche in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsdepartement Basel-Stadt das Projekt ausgearbeitet hat. Die zentrale Koordination kostet dem Kanton pro Jahr eine halbe Million Franken und den Krankenkassen, je nach Beteiligung der eingeladenen Frauen, rund 1,5 Millionen Franken [1]. Man erwartet, dass pro 1000 Frauen, die während zehn Jahren fünf Mal gescreent werden kann, das heisst: Es sterben vier

statt fünf Frauen an den Folgen von Brustkrebs [2]. Es ist anzunehmen, dass das Programm von Gesundheitsfachleuten und den Frauen allgemein wohlwollend aufgenommen wird.

Im Februar 2014 hat sich das Swiss Medical Board nicht für die Einführung systematischer Mammografie-Screening-Programme ausgesprochen [3]. Diese Schlussfolgerung entstand zwar vor der Einführung in Basel-Stadt, jedoch nach dem Grossratsbeschluss zur Lancierung eines Programms in Basel-Stadt [1].

Zunehmende Zweifel am Screening

Die Kontroverse um das systematische Mammografie-Screening ist nicht neu. Das Swiss Medical Board schliesst sich mit dem Entscheid einer Reihe von Experten an, die zweifeln, dass der Nutzen dieser Früherkennungsmassnahme grösser ist als der Schaden.

Otis Brawley, ärztlicher Leiter der US-Krebsgesellschaft, meint, dass der Nutzen von Mammografie-Screenings erheblich überschätzt würde. Zur gleichen Schlussfolgerung kommt auch die landesweite Koalition gegen Brustkrebs (NBCC) in den USA, eine der Vorreiternationen des Mammografie-Screenings [4]. Jürgen Windeler, Leiter des Deutschen

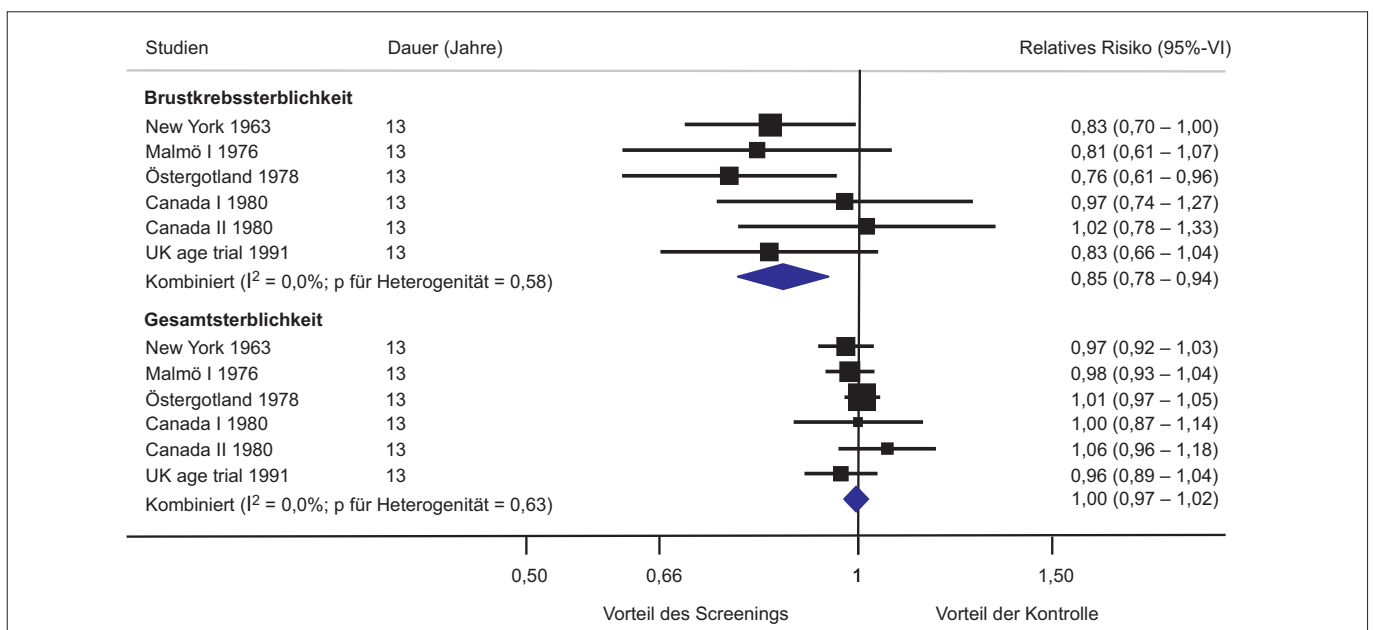


Abbildung 1: Random-Effekt Meta-Analyse der Brustkrebs- und Gesamtsterblichkeit der verlässlichen randomisierten Mammografie-Screening-Studien. Adaptiert von Jüni & Zwahlen [6]. 95%-VI: 95%-Vertrauensintervall; I^2 : Heterogenität.

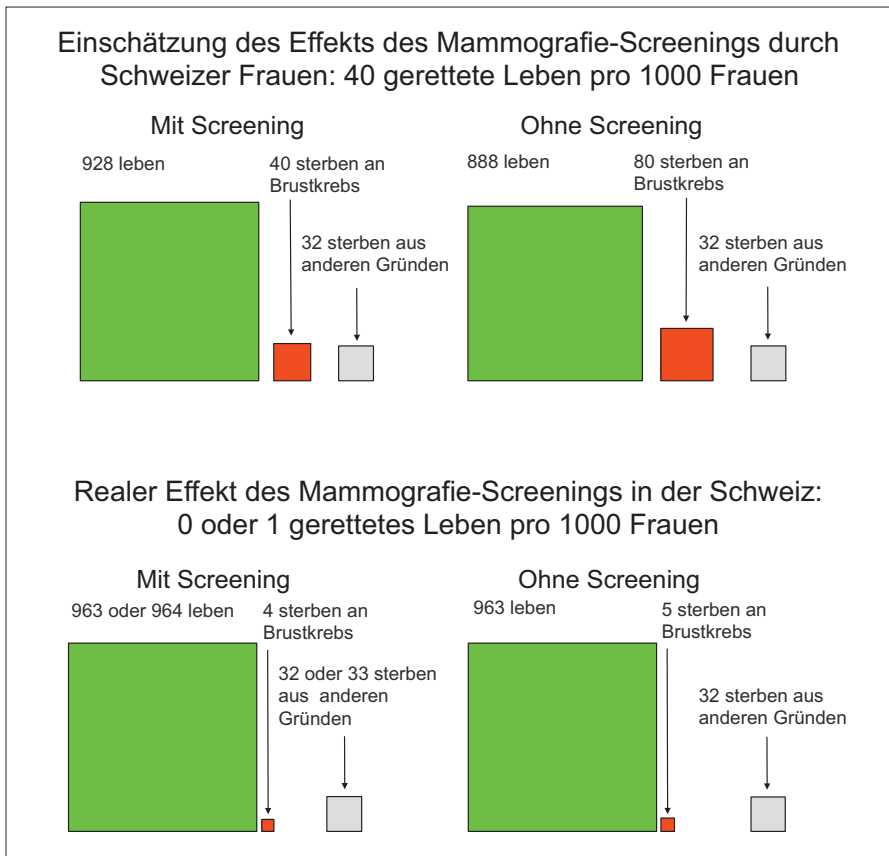


Abbildung 2: Einschätzung des Effekts des Mammografie-Screenings durch Schweizer Frauen (oben) und realer Effekt des Mammografie-Screenings in der Schweiz (unten). Adaptiert von Biller-Andorno & Jüni [8].

Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Präsident der Deutschen Ärztekammer Frank U. Montgomery haben beide Zweifel am Nutzen des systematischen Screenings angemeldet und eine Überprüfung gefordert. Die norwegische Brustchirurgin Mette Kalager, welche von 2004 bis 2006 das nationale Screening-Programm in Norwegen leitete, fordert das flächendeckende Screening zu stoppen und nur noch genau definierte Risikogruppen zu mammografieren [5].

Mangelhafte Evidenz

Worauf gründen diese Zweifel? Als Erstes muss die Evidenzbasis geklärt werden. Fünf von elf randomisierten klinischen Studien zum Mammografie-Screening haben beträchtliche Mängel. Sie zeigen entweder einen signifikanten Nutzen oder aber signifikanten Schaden durch systematische Mammografie-Screenings, wenn als Endpunkt alle Todesfälle analysiert werden, die nicht auf Brustkrebs zurückzuführen sind [6]. Die Signale in diesen fünf Studien sind in beiden Richtungen so ausgeprägt, dass sie komplett implausibel sind: Einerseits kann die Mammografie per se keinen relevanten Nutzen auf die Nichtbrustkrebssterblichkeit aufzeigen, da ein Mammogramm nur die weibliche Brust abbildet

und somit keine präventive Wirkung auf andere Todesursachen entfaltet, andererseits ist eine statistisch signifikante Erhöhung der Nichtbrustkrebssterblichkeit auch bei pessimistischen Annahmen zu den schädlichen Effekten der Mammografie einfach nicht realistisch.

Abbildung 1 zeigt eine Meta-Analyse der verbleibenden sechs, wahrscheinlich verlässlichen randomisierten Studien für Brustkrebssterblichkeit (oben) und Gesamtsterblichkeit (unten). Für Brustkrebssterblichkeit zeigt sich eine 15%ige Reduktion des relativen Risikos für die Mammografie, was nahe der im Lancet durch den Independent UK Panel postulierten 20%igen relativen Risikoreduktion ist [7].

Was bedeuten diese Zahlen für die Schweiz?

Wie in Abbildung 2 (unten) dargestellt, bedeutet eine 20%ige Reduktion der Brustkrebssterbefälle zum Beispiel, dass über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren pro 1000 50-jährige Frauen, welche jedes zweite Jahr zum Screening eingeladen werden, vier statt fünf Brustkrebs-Sterbefälle auftreten [8]. Abbildung 2 (oben) zeigt demgegenüber, dass in einer Umfrage in der Schweiz die Mehrzahl der Frauen die Brustkrebssterblichkeit jedoch um mehr als den

Faktor 10 höher auf 80 Brustkrebssterbefälle schätzte und angab, dass durch Mammografie-Screening die Hälfte, also 40 Todesfälle, verhindert werden könnten [9]. Wir finden den Grad der hier gezeigten Fehleinschätzung der Schweizer Frauen beunruhigend.

Hauptkritik: Unnötige Belastungen durch Überdiagnosen

Eine weitere Analyse der randomisierten Studien lässt vermuten, dass pro verhinderten Brustkrebs-Sterbefall im Durchschnitt drei Überdiagnosen gestellt werden. Das heisst, dass pro 1000 gesunde 50-jährige Frauen, welche über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren jedes zweite Jahr zum Screening eingeladen werden, drei unnötigerweise als krebskrank erklärt und überbehandelt werden [7].

Hier setzt die Hauptkritik des Swiss Medical Boards an. Durch Überdiagnosen werden die betroffenen Frauen unnötig einer grossen psychischen und physischen Belastung ausgesetzt. Chirurgische Eingriffe, Bestrahlung und zytostatische Medikamente sind mit einer erheblichen Belastung der Patientin verbunden und können zu Folgekomplikationen führen [3]. In der offiziellen Broschüre des Krebsvorsorgeprogrammes in Basel-Stadt steht unter dem Titel «Nachteile und Risiken» jedoch etwas lapidar: «Beim Begriff *Überdiagnose* handelt sich um eine rein statistische Beobachtung» [2]. Angesichts der sehr realen psychischen und körperlichen Belastung von Patientinnen mit überdiagnostiziertem Brustkrebs finden wir diese Aussage problematisch. Und aller Beteuerungen der Befürworter des Mammografie-Screenings zum Trotz: Es ist unwahrscheinlich, dass eine verbesserte Diagnostik die Überdiagnoserate vermindert hat, da die modernen Bildgebungen im Allgemeinen eine Verbesserung der Sensitivität zeigen, was das Problem der Überdiagnose eher noch prononciert und sicherlich nicht abschwächt.

Kein Hinweis auf Reduktion der Gesamtsterblichkeit

Angesichts des doch beträchtlichen potentiellen Schadens ist und bleibt der klinisch relevanteste Endpunkt die in Abbildung 1 (unten) gezeigte Gesamtsterblichkeit. In den sechs wahrscheinlich verlässlichen randomisierten Studien finden wir absolut keinen Hinweis auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit: das kombinierte relative Risiko beträgt 1,00, mit einem engen Vertrauensintervall von 0,97 bis 1,02 [6]. Anders ausge-

drückt: Die verlässlichen randomisierten Studien liefern keinen Hinweis darauf, dass die Mammografie auch nur einen Todesfall verhindert. Wie oben beschrieben, wird pro 1000 50-jährige Frauen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren jedes zweite Jahr zum Mammografie-Screening eingeladen werden, zwar eine Frau weniger an einem Brustkrebs sterben, die Daten der randomisierten Studien lassen jedoch vermuten, dass im Durchschnitt bei einer Frau, die zum Screening eingeladen wurde, anstelle des Brustkrebses eine andere Todesursache aufgetreten ist und deswegen absolut gesehen mit und ohne Mammografie-Screening exakt gleich viele Todesfälle auftreten. Plausible Gründe dafür sind einerseits kompensatorische Todesursachen, die mit höherem Alter immer wahrscheinlicher werden und andererseits der mögliche Schaden durch die Behandlung des durch das Mammografie-Screening überdiagnostizierten Brustkrebses. Die «Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group» schätzt zum Beispiel, dass bei Patientinnen, die bestrahlt werden, das relative Risiko gegenüber unbestrahlten Frauen für Lungenkrebs bei 1,80 und Myokardinfarkt bei 1,30 liegt [10]. Genauere Reanalysen der Todesursachen der Mammografie-Screening-Studien sind für präzisere Schlussfolgerungen unabdingbar [6].

Schliesslich kommt zu den oben beschriebenen Problemen noch die Tatsache hinzu, dass alle erhältlichen randomisierten Studien 25 bis 50 Jahre alt sind. Die Brustkrebstherapien haben sich seither stark verbessert. Mammakarzinome können heute viel erfolgreicher behandelt werden, als es in den 60er bis 90er Jahren des letzten Jahrhunderts möglich war. Der Zusatznutzen der Früherkennung ist seit der Durchführung der Studien damit wahrscheinlich kleiner geworden: Brustkrebs, der spontan und

etwas später erkannt wird, kann heutzutage oft gleich erfolgreich behandelt werden, wie durch Screening etwas früher erkannte Tumore [11].

Anspruch auf transparente Information

Die Bürgerinnen und Bürger haben einen Anspruch darauf, Informationen im Hinblick auf den Nutzen und Schaden medizinischer Verfahren, Untersuchungen und Therapien so präsentiert zu bekommen, dass sie diese verstehen und dadurch zu einer sachgerechten Einschätzung kommen können. Schon die 2006 aktualisierten EU-Richtlinien zum Mammografie-Screening sehen explizit eine umfassende, objektive, evidenzbasierte und täuschungsfreie Information der Frauen als Grundlage für eine sogenannte informierte Entscheidung vor [12].

Die Veröffentlichung des Berichtes des Swiss Medical Boards [3] hat zum Teil heftige Reaktionen hervorgerufen. Die Emotionalität in der Diskussion des Themas ist zwar nachvollziehbar, verhindert jedoch eine rationale und pragmatische Suche nach Lösungen. Schlussendlich muss ein evidenzbasierter Konsens aller Involvierten die Agenda für das weitere Vorgehen bestimmen. Aus unserer Sicht wird dabei eine balancierte und verständliche Information der betroffenen Frauen matchentscheidend sein.

Prof. Dr. med. Peter Jüni, Dr. phil. Tobias Erlanger und Prof. Dr. phil. Marcel Zwahlen

Peter Jüni ist Professor für klinische Epidemiologie und Direktor des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern.

Tobias Erlanger ist Epidemiologe und wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Hausarztmedizin der Universität Bern.

Marcel Zwahlen ist assoziierter Professor für Epidemiologie am Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern.

Referenzen:

1. Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt. Start zum Mammografie-Screening-Programm im Kanton Basel-Stadt. Medienmitteilung vom 2. Juli 2014.
2. Krebsliga Beider Basel, Swiss Cancer Screening, Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt. Informationsbroschüre zum Mammografie-Screening Basel-Stadt. Version 2, 2014.
3. Swiss Medical Board. Systematisches Mammographie-Screening. Bericht vom 15. Dezember 2013.
4. Brawley OW, Goldberg P. How we do harm. A doctor breaks ranks about being sick in America. Griffin Verlag 2012, ISBN: 978-1250015761.
5. Grill M, Hackenbroch V. Unsinn in bester Qualität. Der Spiegel 2014; 30: 100–4.
6. Jüni P, Zwahlen M. It is time to initiate another breast cancer screening trial. Ann Intern Med 2014; 160: 864–6.
7. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer 2013; 108: 2205–40.
8. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. N Engl J Med 2014; 370: 1965–7.
9. Domenighetti G, D'Avanzo B, Egger M, et al. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. Int J Epidemiol 2003; 32: 816–821.
10. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–106.
11. Zwahlen M, Egger M. Mammografie-Screening. Ther Umsch 2013; 70: 205–12.
12. EUREF (European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, 2006.