

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Von der Forschung zur Regelversorgung

Krankenkassen, Deutsche Krebshilfe und die Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ setzen gemeinsam ein Betreuungskonzept für Frauen mit erblicher Belastung um.

Muss auch ich mir Sorgen machen, weil meine Mutter an Brustkrebs erkrankt ist? In den meisten Fällen kann man eine Frau, die diese Frage stellt, beruhigen. Doch wenn zum Beispiel mehrere nahe Verwandte schon jung an Brustkrebs erkrankt sind oder es in der Familie auch Fälle von Eierstockkrebs gibt, dann sind solche Sorgen sehr berechtigt.

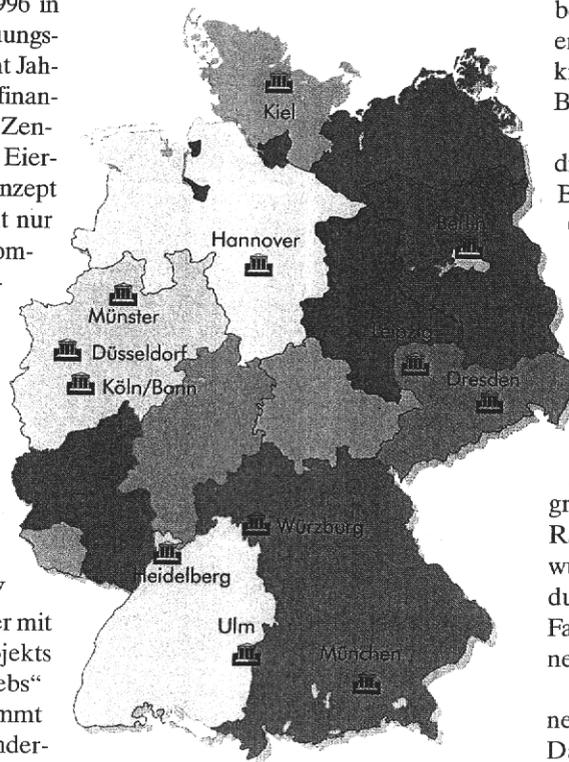
Für diese Frauen gibt es seit 1996 in Deutschland ein spezielles Betreuungsangebot. Über eine Spanne von acht Jahren von der Deutschen Krebshilfe finanziert, bieten zwölf interdisziplinäre Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ ein strukturiertes Konzept an, in dessen Rahmen Frauen nicht nur eine Antwort auf die Frage bekommen, ob sie ein erbliches Risiko aufweisen, sondern auch Hilfestellung erhalten, wie sie mit einem erhöhten Risiko umgehen können.

Die Ergebnisse dieser Erprobungs- und Evaluationsphase waren so positiv, dass sich die Krankenkassen jetzt bereit erklärt haben, das Gesamtpaket in die Regelversorgung zu übernehmen. Unter Federführung des VdAK/AEV ist ein Mustervertrag entstanden, der mit den zwölf Zentren des Verbundprojekts „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe abgestimmt und im Laufe des Jahres 2005 auf Länderebene umgesetzt wurde. Kernbereiche des Vertrages sind die interdisziplinäre Beratung, Gendiagnostik und Früherkennung, die jeweils mit einer entsprechenden Vergütungspauschale abgegolten werden.

Weil die Zahl der Betroffenen relativ klein ist, ist die „Zentrumsversorgung“ enorm wichtig, um eine für das Gesamtsystem der Gesetzlichen Krankenversicherung optimale Ressourcennutzung und Sicherung von Behandlungsqualität

zu erreichen. Die Zentren bieten interdisziplinäre Spezialkompetenz an einem Ort, die Möglichkeit, besondere Krankheitsverläufe gut verfolgen zu können und aus der Dokumentation möglichst vieler Patienten zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen.

Die Grundlagen für diesen Vertrag haben 2003 eingeführte Änderungen des Sozialgesetzbuches geschaffen, die die



Zwölf Zentren bieten spezielle Betreuung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs.

ambulante Behandlung im Krankenhaus regeln. Danach können die Krankenkassen unter bestimmten Bedingungen direkte Verträge mit Krankenhäusern über die Erbringung hoch spezialisierter Leistungen schließen.

Die werden von Frauen mit einer erblichen Belastung mit Sicherheit benötigt. Brustkrebs ist die häufigste Krebser-

krankung der Frauen in Deutschland. Etwa zehn Prozent erkranken lebenslang, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Bei der kleinen Gruppe von Frauen mit einer erblichen Belastung liegt das Erkrankungsrisiko jedoch sehr viel höher: Sie erkranken zu 60 bis 80 Prozent an einem Mamma- und zu 20 bis 50 Prozent an einem Ovarialkarzinom. Schätzungen gehen davon aus, dass bei rund 0,3 Prozent der gesunden Frauen und bei fünf Prozent der an Brustkrebs erkrankten Frauen eine erbliche Belastung vorliegt.

Bei einem Teil der Frauen findet sich die Ursache in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. Nachdem diese Gene 1994 und 1995 entdeckt wurden, hat die Deutsche Krebshilfe im Jahr 1996 das Verbundprojekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ ins Leben gerufen. Zwölf Universitätskliniken haben dank der Förderung ein Konzept zur Beratung, Gendiagnostik und Prävention eingeführt und evaluiert. Der Bedarf war groß: Es haben mehr als 7 000 Familien Rat gesucht, bei mehr als 3 000 Familien wurde eine genetische Diagnostik durchgeführt. Dabei wurden rund 1 000 Familien mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 identifiziert.

Den betroffenen Frauen wurde eine umfassende Betreuung angeboten. Dabei ist Spezialwissen nötig, denn BRCA-assoziierte Mammakarzinome weisen verschiedene Charakteristika auf, an die eine effiziente Prävention angepasst werden muss. Wichtig ist zum Beispiel, dass das mittlere Erkrankungsalter für ein Mammakarzinom bei etwa 45 Jahren liegt, Prävention und Früherkennung also sehr früh beginnen muss. Nach einer ersten Erkrankung ist auch das Risiko für ein kontra-laterales Zweitkarzinom mit rund 40 Prozent in zehn Jahren deutlich erhöht. Nach

neueren Ergebnissen besteht aber kein erhöhtes Risiko für ein ipsi-laterales Zweitkarzinom nach brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung. Außerdem scheinen BRCA-assoziierte Mammakarzinome besonders sensitiv auf eine Chemotherapie anzusprechen.

Besonderes Augenmerk liegt auf der Prävention. Sowohl internationale als auch nationale Daten des Verbundprojekts zeigen, dass Mutationsträgerinnen ihr Brust- und Eierstockkrebsrisiko durch eine prophylaktische bilaterale Mastektomie in Kombination mit einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie auf unter fünf Prozent reduzieren können. Schon die Oophorektomie alleine halbiert das Risiko für ein Mammakarzinom. Allerdings entscheidet sich in Deutschland nur etwa eine von zehn Mutationsträgerinnen für eine vorbeugende Mastektomie, zunehmend mehr Frauen wählen aber eine Oophorektomie.

Als Alternative zur Brustentfernung wählten im Rahmen des Verbundprojekts 80 Prozent der Frauen eine intensive Früherkennung. Den Frauen wurde eine Kombination aus Mammographie, Kernspintomographie und Sonographie angeboten. Die Frage, wie erfolgreich diese Strategie ist, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden. Das gilt aber nicht für das Ovarialkarzinom, für das die Früherkennung keinen Nutzen erbracht hat. Auf spezifische Untersuchungen wird deshalb verzichtet.

Um die präventiven Maßnahmen zu evaluieren, haben die zwölf Zentren eine Datenbank an der Universität Leipzig etabliert, der alle von den Zentren betreuten Familien in pseudonymisierter Form gemeldet werden. Die Hoffnung ist, dass diese Auswertung auch einen Vergleich zwischen verschiedenen Varianten der Primär- und Sekundärprävention erlaubt. Für den Nutzen einer prophylaktischen Mastektomie gibt es durch die deutliche Reduktion der Inzidenz des Mammakarzinoms bereits gute Argumente.

Für die Anwendung der intensivierten Früherkennung mit Mammographie und ergänzender Magnetresonanztomographie (MRT) liegen zwar keine Nutzenbelege für diese spezifische Situation vor, jedoch sprechen mehrere Argumente dafür, dass der Einsatz sinnvoll ist. Ein

Argument ist, dass das Mammakarzinom neben dem Dickdarmkarzinom bislang der einzige Tumor ist, für den in großen, adäquat durchgeführten Studien ein Nutzen von Früherkennung im Sinne einer Verminderung der Sterblichkeit an der Zielkrankheit als belegt angesehen werden kann.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie die Bilanz der Mammographie bei Frauen mit erblicher Belastung ausfällt. Einiges spricht dafür, die Evaluation jetzt der Regelversorgung zu überlassen. Wenn die Mammographie auch bei Frauen mit erblicher Belastung die brustkrebsbedingte Sterblichkeit um relative 20 bis 30 Prozent verringert, sollte sogar ein höherer Nutzen für diese Risikogruppe erreichbar sein.

Wie wirksam ist die intensivierte Früherkennung?

Beantwortet werden muss in Zukunft aber auch, welche zusätzlichen Effekte die Kombination der Mammographie mit Kernspintomographie und Sonographie hat. Bisher gibt es zwar keine Nutzenbelege durch randomisierte Studien. Allerdings liegen für den zusätzlichen Einsatz der MRT aktuelle Daten aus prospektiven Kohortenstudien vor (zum Beispiel: *Radiology* 2000; 215: 267, *Lancet* 2005; 365: 1769), nach denen die Kombination aus Mammographie und MRT deutlich sensitiver ist als die Mammographie allein. Für die Sonographie gibt es solche Ergebnisse bisher nicht, sie wird allerdings vor allem als Ergänzung der beiden anderen Verfahren verwendet.

Ein typisches Risiko einer intensiven und besonders sensitiven Früherkennung liegt in der potenziellen Überdiagnostik. Damit ist gemeint, dass Veränderungen gefunden werden, die keine gesundheitliche Relevanz für die betroffene Frau hätten. Diese Gefahr scheint in dem Hochrisikokollektiv, auf die die Strategie zielt, aber gering. Die Besonderheit ist ja gerade, dass viele Tumoren schon in jungem Alter auftreten, was auf eine hohe Penetranz hindeutet.

Ein wichtiges Ziel der Früherkennung ist es, die brustkrebsbedingte Mortalität zu verringern. Bislang ist die Laufzeit aller ähnlichen Projekte weltweit aber noch zu kurz, um darüber verlässli-

che Auskunft zu geben. Die Analyse der entdeckten Mammatumoren zeigt zumindest, dass frühe Tumorstadien gefunden werden. Es sind noch weitere Fragen offen, etwa die nach dem optimalen Screening-Intervall oder wie gut sich die verschiedenen bildgebenden Verfahren ergänzen.

Die Einbettung solcher hoch spezialisierter ambulanter Leistungen in die Regelversorgung ist ein Beispiel für neue Versorgungskonzepte, die in Deutschland möglich sind. Die rechtliche Grundlage liefert der § 116b SGB V: Demnach können „die Krankenkassen und ihre Verbände . . . mit zugelassenen Krankenhäusern Verträge über die ambulante Erbringung hoch spezialisierter Leistungen sowie zur Behandlung seltener Erkrankungen und Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen schließen, sofern diese Leistungen und diese Behandlungen in dem Katalog nach § 116b Abs. 3 SGB V enthalten sind“. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im März 2005 auch definiert, was eine „seltene Erkrankung“ ist. Sie liegt dann vor, „wenn angenommen werden kann, dass bundesweit nicht mehr als fünf von 10 000 Personen von ihr betroffen sind, oder bei einer vergleichbaren Prävalenz wegen der Eigenart der Erkrankung eine Konzentration der fachlichen Expertise im Rahmen der stationären Behandlung am Krankenhaus bereits gegeben ist“ (§ 27 Abs. 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses). Interdisziplinäre Spezialkompetenz an einem Ort ist ein wegweisendes Konzept für die Behandlung und den Erkenntnisgewinn bei seltenen Erkrankungen.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Rita Katharina Schmutzler
Stiftungsprofessorin der Deutschen Krebshilfe und
Koordinatorin der zwölf Zentren
Frauenklinik der Universität zu Köln
Kerpener Straße 34, 50931 Köln
Telefon: 02 21/47 88 65 09, Fax: 02 21/47 88 65 10
E-Mail: rita.schmutzler@uk-koeln.de

Koautoren:

Prof. Dr. med. Markus Löffler, Universität Leipzig
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler, MDS, Essen
Dipl.-Hum. Biol. Stefanie Thomas, MDS, Essen
Dr. med. Johannes Bruns, VdAK/AEV, Siegburg
Dr. med. Thomas Rath, M. Sc., VdAK/AEV, Siegburg



Adressen der Zentren:
www.krebshilfe.de/neu/medieninfos/brca.html