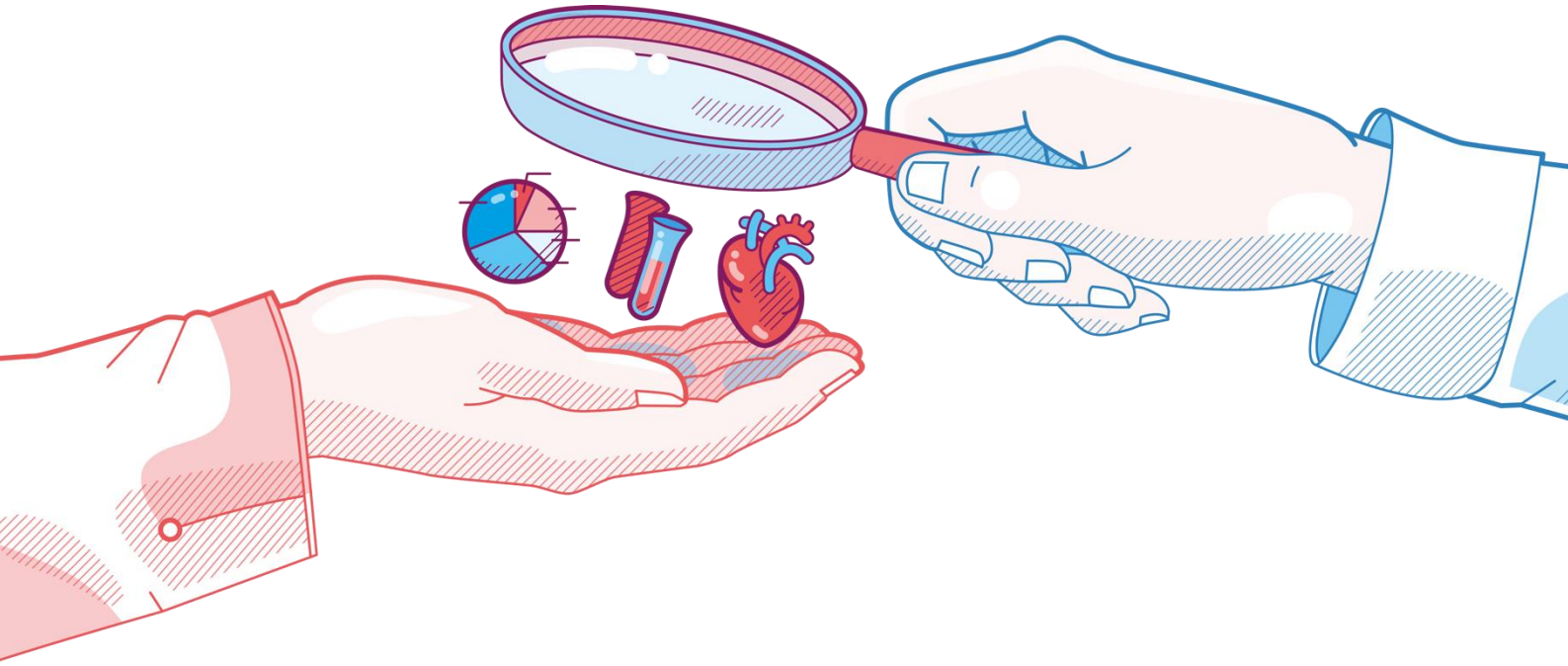
IGeLMonitor
Individuelle Gesundheitsleistungen auf dem Prüfstand

EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Magnetresonanztomographie der Brust zur Krebsfrüherkennung



Stand: 27.03.2018

Autor

Dr. Tim Mathes, MSc medizinische Biometrie/Biostatistik, Dipl. Gesök.

Review

Dr. med. Michaela Eikermann
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber

MDS MEDIZINISCHER DIENST DES SPITZENVERBANDES BUND DER KRANKENKASSEN

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: http://www.mds-ev.de

Gliederung

Abbildungsverzeichnis **4**

Tabellenverzeichnis **4**

Abkürzungsverzeichnis **4**

1 Problemstellung **5**

1.1 Epidemiologie 5

1.2 Rationale für die IGeL 5

1.2.1 Methode 6

1.3 Kosten 7

2 Fragestellung **8**

3 Recherche **10**

3.1 Datum der Recherchen 10

3.2 Recherchestrategie 10

3.3 Ergebnisse der Recherchen 11

4 Datenbasis der IGeL-Bewertung **14**

4.1 Relevante Evidenzsynthesen 14

4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen 22

4.3 Relevante Einzelstudien 23

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung 23

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden **24**

6 Diskussion **25**

7 Zusammenfassung **27**

7.1 Evidenz zum Nutzen 27

7.2 Evidenz zum Schaden 27

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien **29**

9 Fazit **31**

10 Literaturverzeichnis **33**

Anhang : für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur **35**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA 12

Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien 13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen 15

Tabelle 2: AMSTAR Bewertung 22

Tabelle 3: Aktuelle Leitlinienempfehlungen 30

Tabelle 4: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen außerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms: 31

Tabelle 5: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen innerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms: 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -alphabethisch

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GoR	Grade of recommendation / Empfehlungsgrad
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
LOE	Level of evidence / Evidenzlevel
MRT	Magnetresonanztomographie
NFS	Nephrogene systemische Fibrosen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SR	Systematisches Review

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Magnetresonanztomographie (MRT) zur Brustkrebsfrüherkennung“.

Der Bericht umfasst ausschließlich die Untersuchung bei Frauen.

1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen [21]. Im Jahr 2014 wurden 69.220 Neuerkrankungen in Deutschland registriert, für 2018 werden vom Robert-Koch-Institut 71.900 Neuerkrankungen prognostiziert [23]. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [23]. Die absolute Überlebensrate von Brustkrebs liegt mittlerweile bei über 80%. Dennoch ist Brustkrebs eine der häufigsten Ursachen für frühzeitige Mortalität bei jüngeren Frauen [21, 22] und insgesamt die fünft-häufigste Todesursache bei Frauen [25].

Auch Männer können in sehr seltenen Fällen an Brustkrebs erkranken. Für das Jahr 2014 wurden in den deutschen Krebsregistern 651 neu erkrankte männliche Patienten erfasst [11]. Aufgrund dieser geringen Häufigkeit bezieht sich das Früherkennungsprogramm ausschließlich auf Frauen.

1.2 Rationale für die IGeL

In Deutschland sind verschiedene Maßnahmen zur Brustkrebsfrüherkennung festgelegt. Ab dem Alter von 30 Jahren kann jede Frau im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung das Abtasten der Brustdrüsen und der regionären Lymphknoten einschließlich einer Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung sowie eine Inspektion der entsprechenden Hautregion in Anspruch nehmen.

Jede Frau ab dem Alter von 50 Jahren bis einschließlich 69 Jahren wird persönlich und schriftlich alle zwei Jahre zum Mammographie-Screening innerhalb des Früherkennungsprogramms in ein spezialisiertes Untersuchungszentrum eingeladen [7]. Das Einladungsschreiben umfasst auch eine Entscheidungshilfe, mit der Frauen ermöglicht werden soll, eine informierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung eines Mammographie-Screenings zu treffen [7].

Darüber hinaus haben Frauen, die sich aufgrund einer Brustkrebserkrankung in ärztlicher Behandlung oder Nachbehandlung befinden oder bei denen aufgrund von vorliegenden typischen Symptomen ein begründeter Verdacht auf eine Brustkrebserkrankung besteht, Anspruch auf die notwendige ärztliche Betreuung und Behandlung innerhalb der kurativen Versorgung [7].

Ergänzende Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung bei Frauen sind mit 8,2% die fünft-häufigste IGeL [29].

Mittels MRT soll die Früherkennung von Brustkrebs genauer möglich sein als mit der herkömmlichen Mammographie. Es sollen hierdurch mehr Frauen frühzeitig diagnostiziert werden. Durch die frühzeitigere Diagnose soll wiederum die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung erhöht werden. Die MRT der weiblichen Brust wird als Früherkennungsmaßnahme ergänzend oder anstatt einer konventionellen Mammographie angeboten, oft auch im Intervall zwischen den 2-jährlichen

Mammographie-Untersuchungen. Darüber hinaus wird sie Frauen angeboten, die jünger als 50 Jahre sind und die noch keinen Anspruch auf ein Mammographie-Screening haben.

Früherkennungsmaßnahmen können jedoch auch negative Folgen haben. Insbesondere beim Screening von Populationen mit niedrigem Krankheitsrisiko (geringer Prävalenz) besteht die Gefahr, dass es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommt. Eine falsch positive Diagnose kann u. U. unnötige Folgebehandlungen (z. B. weitere invasive Diagnostik) nach sich ziehen und zu einer psychischen Belastung der Betroffenen führen.

Weiterhin kann es zu unnötigen Behandlungen kommen, falls Tumore gefunden werden, die eigentlich nie behandlungsbedürftig geworden wären (Überdiagnose). Zudem ist eine Diagnosevorverlegung nur von Nutzen für die Patientin, wenn eine frühere Behandlung tatsächlich auch mit einer besseren Krankheitsprognose einhergeht. Neuere Studien deuten darauf hin, dass das Brustkrebsscreening mittels konventioneller Mammographie häufig zu einer Überdiagnose führt und nur relativ wenige Patientinnen zusätzlich identifiziert werden, bei denen tatsächlich die Therapieaussichten verbessert werden [27].

In der Entscheidungshilfe Mammographie werden die zu erwartenden Ergebnisse des Mammographie-Screening mittels konventioneller Mammographie wie folgt dargestellt: Von 1000 teilnehmenden Frauen erhalten 970 einen unauffälligen Befund. Bei 30 Frauen muss aufgrund eines auffälligen Befundes eine weitere Abklärung erfolgen. Bei 24 von diesen 30 Frauen stellt sich nach weiteren Untersuchungen heraus, dass kein Brustkrebs vorliegt, bei 6 Patientinnen bestätigt sich die Diagnose. Bei etwa 2 von 1000 Frauen wird innerhalb der nächsten 2 Jahre bis zur nächsten Screeningrunde Brustkrebs festgestellt. Wenn 1000 Frauen am Mammographie-Programm teilnehmen, erhalten etwa 9 – 12 Frauen eine Überdiagnose. Zu den Heilungschancen geht man davon aus, dass etwa 2 – 6 von 1000 teilnehmenden Frauen vor dem Tod durch Brustkrebs bewahrt werden [6].

Da sich ein patientenrelevanter Nutzen auf Grund von falsch positiven Diagnosen, Überdiagnose und unklarem Nutzen der Diagnosevorverlegung nicht direkt aus der diagnostischen Güte des Tests ableiten lässt, werden Studien zur diagnostischen Güte nicht in dieser Analyse berücksichtigt.

Der nachfolgende Bericht zur Evaluation des MRT zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko beruht daher auf systematischen Übersichtsarbeiten von interventionellen Studien. Ein Brustkrebsscreening von jüngeren Frauen ohne erhöhtes Risiko wird generell nicht als sinnvoll erachtet [4, 18, 20]. Aus diesem Grund werden in diesem Bericht ausschließlich Frauen ab 40 Jahren betrachtet. Ebenfalls nicht betrachtet werden Hochrisiko-Populationen.

1.2.1 Methode

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches ohne den Einsatz ionisierender Strahlen erfolgt. Grundlage der Bildgebung ist die Anregung der Kerne von Wasserstoffatomen, die einem starken Magnetfeld ausgesetzt werden. Aufgrund ihres inhärenten Spins erzeugen die Protonen ein schwaches Magnetfeld und richten sich wie kleine Kompassnadeln entlang der Längsachse des sie umgebenden Magnetfeldes aus. Durch eine schnelle Folge von Hochfrequenzimpulsen wird eine Änderung der Richtung der Magnetisierung erreicht. Über Empfangsspulen wird die entstehende Spannungsänderung gemessen und von empfindlichen Verstärkern bzw. leistungsstarken Computern in ein Bildsignal umgerechnet. Über eine Variation von Stärke und Frequenz der Impulse können Bilder mit unterschiedlicher Kontrastierung generiert werden. Hierdurch verfügt die MRT über den höchsten Weichteilkontrast aller bildgebenden

Verfahren. Durch eine zusätzliche Applikation von speziellen Kontrastmitteln kann dieser Kontrast noch verstärkt werden, hierdurch können zusätzliche Bildinformationen gewonnen werden.

Diese Vorteile der sehr guten Weichteildarstellung macht man sich u. a. bei der Untersuchung von Organen mit einer hohen Dichte und engen Lagebeziehung unterschiedlicher Gewebearten zunutze, z. B. zur Darstellung der Mamma. Um Fehler bei der Bildinterpretation zu minimieren, sollten für die MR-Mammographie Hormonpräparate vorher abgesetzt und die Untersuchungen nur zu bestimmten Zykluszeiten durchgeführt werden.

Entsprechend der „Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [8] ist die MRT der weiblichen Brust nur erstattungsfähig bei den Indikationen (EBM-Ziffer 34431) [28]:

- Rezidivausschluss eines Mamma-Karzinoms nach brusterhaltender Therapie (Operation und/oder Radiatio) oder nach primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau, wenn Mammographie und Sonographie nicht die Dignität des Rezidivverdachtes klären.
- Primärtumorsuche bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mamma-Karzinoms, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mit den bildgebenden Verfahren Mammographie oder Sonographie dargestellt werden konnte.

Als primäre Screeningmaßnahme ist die MRT nicht erstattungsfähig.

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 5721 abgerechnet (einfacher Satz: € 233,15).

2 Fragestellung

Die MRT zur Früherkennung von Brustkrebs wird Frauen in unterschiedlichen Situationen angeboten:

1) Die Frau ist jünger oder älter als die Frauen, für die das Früherkennungsprogramm angelegt ist, und würde somit keine Mammographie als Screeningmaßnahme erhalten.
2) Die Frau befindet sich im Alter, in der sie am Früherkennungsprogramm teilnehmen könnte und eine Mammographie erhalten würde.
    a) Die Frau erhält die MRT ergänzend zur Mammographie (simultan oder im Intervall zwischen der 2-jährigen Mammographie), d. h. Teilnahme am Früherkennungsprogramm + MRT
    b) Die Frau erhält die MRT anstatt einer Mammographie, d. h. keine Teilnahme am Früherkennungsprogramm, aber MRT

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden daher festgelegt:

Population 1. Frauen außerhalb der Alterspopulation des GKV erstatteten Mammographie-screenings.

Patienten 1: Frauen zwischen 40 und 50 Jahren oder ≥70, asymptomatisch, keine Prädisposition (kein stark erhöhtes Risiko auf Grund des Vorliegens von Risikofaktoren, insbesondere familiäre/genetische Prädisposition und vorrangegangenem Brustkrebs)

Intervention 1: MRT zur Früherkennung von Brustkrebs

Kontrollintervention 1: keine Untersuchung, andere Verfahren (Mammographie, Tastuntersuchung)

Endpunkte 1: krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Lebensqualität, Morbidität, Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien, unerwünschte Wirkungen (z. B. durch Kontrastmittelgabe)

Studientypen 1 (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): systematische Übersichtsarbeit von Studien mit Kontrollgruppe, randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

Publikationstyp 1: Journalpublikation oder HTA als Volltext

Sprache 1: Englisch oder Deutsch

Population 2. Frauen innerhalb der Alterspopulation des GKV erstatteten Mammographie-screenings.

Patienten 2: Frauen, asymptomatisch, Alter zwischen 50 und 69 Jahren, keine Prädisposition (kein stark erhöhtes Risiko auf Grund des Vorliegens von Risikofaktoren, insbesondere familiäre/genetische Prädisposition und vorrangegangenem Brustkrebs)

Intervention 2: MRT zur Früherkennung von Brustkrebs ergänzend (simultan oder im Intervall zwischen Mammographie) zur konventionellen Mammographie oder diese ersetzend

Kontrollintervention 2: keine Untersuchung, andere Verfahren (ausschließlich Mammographie oder Tastuntersuchung)

Endpunkte 2: krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Lebensqualität, Morbidität, Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien, unerwünschte Wirkungen (z. B. durch Kontrastmittelgabe)

Studientypen 2 (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): systematische Übersichtsarbeit von Studien mit Kontrollgruppe, randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

Publikationstyp 2: Journalpublikation oder HTA als Volltext

Sprache 2: Englisch oder Deutsch

Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes werden in diesem Bericht berücksichtigt, da eine erhöhte Gewebedichte das Brustkrebsrisiko nur leicht erhöht (keine Hochrisiko-Population) [14]. Die Erkennung maligner Ausfälligkeiten mittels Mammographie ist jedoch bei erhöhter Brustdichte erschwert [2]. Somit muss in dieser Subgruppe von abweichender diagnostischer Güte ausgegangen werden und folglich auch von ggf. abweichendem Nutzen und Schaden im Vergleich mit anderen Screeningverfahren. Aus diesem Grund werden Frauen mit erhöhter Brustdichte eingeschlossen und separat betrachtet.

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 11.12.2017.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen RCTs durchgeführt für den Zeitraum, der durch die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten nicht abgedeckt war. Diese erfolgte am 11.12.2017.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 18.12.2017.

Darüber hinaus wurden die Fachinformationen der aktuell in Deutschland verfügbaren MRT-Kontrastmittel in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen gesichtet sowie die Angaben der Bundesamtes für Strahlenschutz zur Strahlendosis der Mammographie.

3.2 Recherchestrategie

Medline/Medline in Process (Pubmed, systematische Übersichtsarbeiten)

(breast neoplasms[mesh] OR (mamma*[tiab] OR breast [tiab] OR breast [mesh]) AND (tumor* [tiab] OR tumour* [tiab] OR cancer [mesh] OR cancer [tiab] OR cancers [tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasms [Mesh] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]))

AND (Magnetic Resonance Imaging[mesh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR mri[tiab] OR magnetic resonance tomography[tiab] OR MRT[tiab] OR nmri[tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab])

AND (medline[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta analysis[Publication Type] OR medline[tiab])

NOT (("Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type] OR "Editorial" [Publication Type]) OR („animals“ [MeSH] NOT („animals“ [MeSH] AND „humans“ [MeSH])))

Medline (Pubmed, randomisierte kontrollierte Studien)

(breast neoplasms[mesh] OR (mamma*[tiab] OR breast [tiab] OR breast [mesh]) AND (tumor* [tiab] OR tumour* [tiab] OR cancer [mesh] OR cancer [tiab] OR cancers [tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasms [Mesh] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]))

AND (Magnetic Resonance Imaging[mesh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR mri[tiab] OR magnetic resonance tomography[tiab] OR MRT[tiab] OR nmri[tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab])

AND (Randomized Controlled Trial [PTyp] OR Controlled Clinical Trial [PTyp] OR randomized [TiAb] OR randomised [TiAb] OR clinical trials as topic [MeSH] OR randomly [TiAb] OR trial [TiAb]) NOT (animals [MeSH Terms] NOT humans [MeSH Terms])

AND ("2015/06/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])

Cochrane Library (Datenbanken, HTA, DARE, Cochrane Reviews)

#1[mesh]: Breast Neoplasms

#2 [title, abstract, keywords]: mammary OR breast

#3[title, abstract, keywords]: tumor* OR tumour* OR cancer OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasms OR neoplasm OR neoplasms

#4[title, abstract, keywords]: #2 AND #3

#5: #1 OR #3

#6 [mesh]: Magnetic Resonance Imaging

#7 [title, abstract, keywords]: Magnetic Resonance Imaging OR mri OR magnetic resonance tomography OR MRT OR nmri OR Proton Spin Tomography OR Magnetization Transfer Contrast Imaging

#8: #6 OR #7

#9: #5 AND #8

Ergänzend wurden die Referenzen von systematischen Übersichtsarbeiten zu angrenzenden Fragestellungen geprüft und die „related articles function“ in Pubmed verwendet, um zusätzliche relevante Literatur aufzufinden.

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 445 Treffer erzielt. Vier ältere (1999-2004) HTA-Berichte waren nicht mehr als Volltext verfügbar. Nach dem Selektionsprozess verblieben zwei systematische Übersichtsarbeiten und drei HTA-Berichte, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1) [9, 10, 12, 14, 17, 18, 19]. Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 93 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine relevanten Studien/Publikationen verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

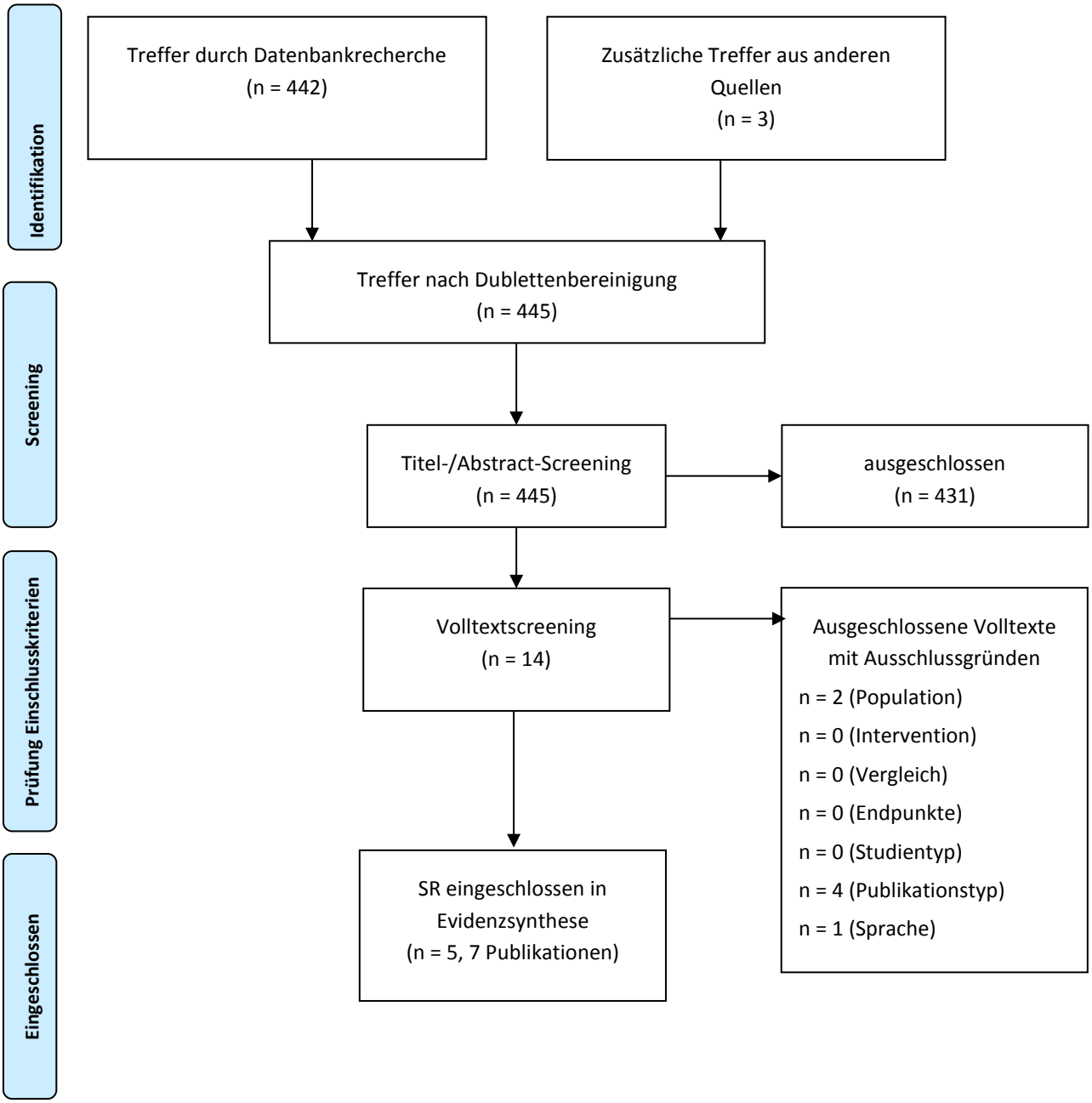
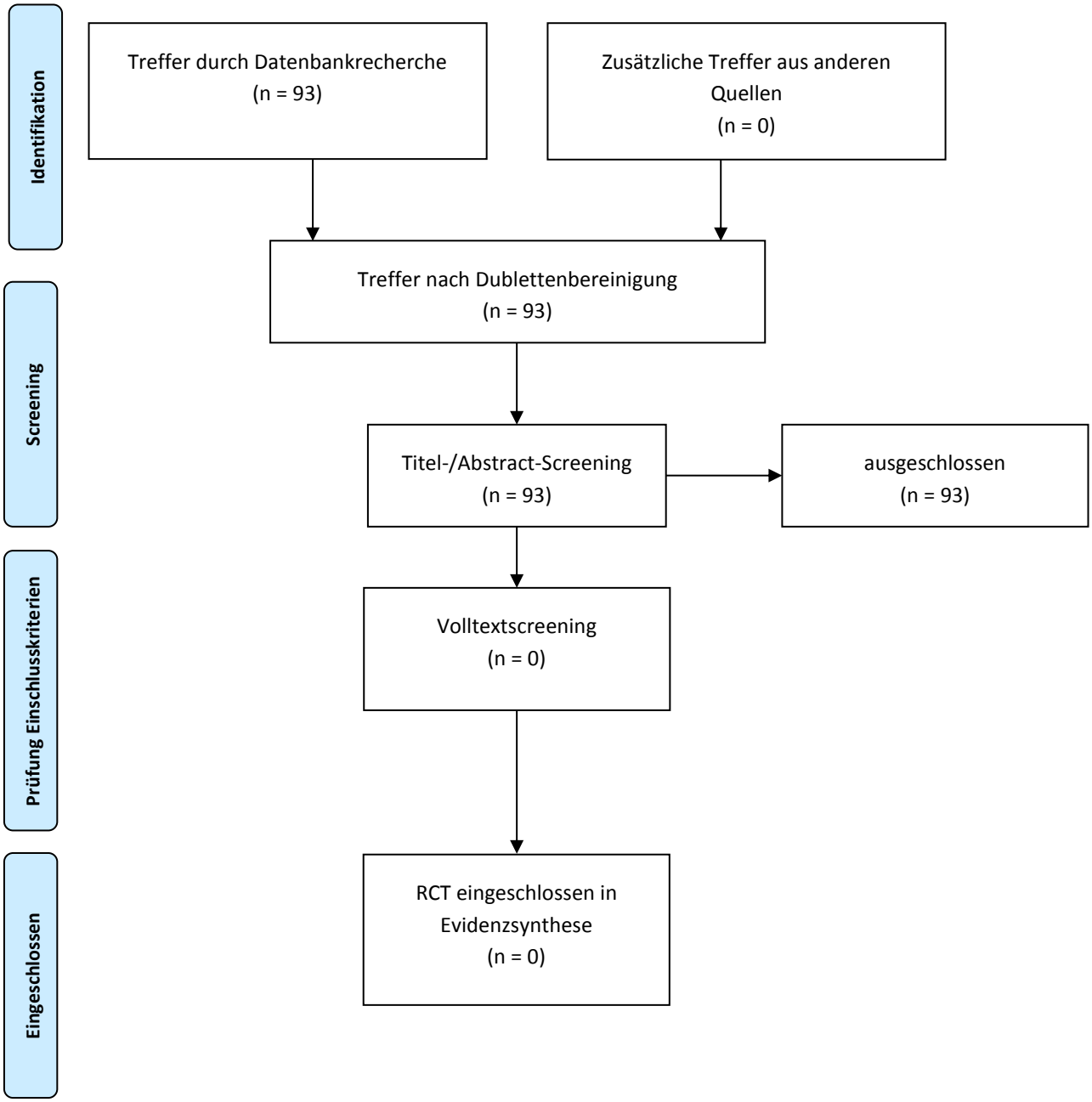


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden 5 relevante Evidenzsynthesen identifiziert (2 systematische Übersichtsarbeiten und 3 HTA-Berichte), die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden [9, 10, 12, 14, 17, 18, 19]. Ein SR und ein HTA untersuchten ausschließlich Frauen mit erhöhter Brustgewebedichte [10, 14]. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
USPSTF: US Preventive Services Task Force (USPSTF) a Nelson HD et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2016;164(4):244-255 [18] Nelson HD et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2016;164(4):256-267 [19] Nelson HD et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. AHRQ, 2015 [17]	***PICO*** *Population* Frauen Alter ≥40 Jahre Keine physischen Anzeichen und Symptome für Erkrankungen der Brust Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs *Intervention* MRT *Kontrolle* Ultraschall, Tastbefund *Endpunkte* Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien, Mortalität, brustkrebsspezifische Mortalität, Morbidität, Schaden durch Diagnose	*Eingeschlossenes Studiendesign* RCTs, Kohortenstudien *Einschränkungen bei Studienselektion (z.B. nur Studien mit >20 Patienten)* Keine	*Quellen* MEDLINE, CENTRAL, CDSR *Suchzeitraum* Bis 07/2015 *Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)* Englisch *Suchstrategie (kurze Kommentierung, bei kurzen Strategien ggf. Angabe derselben)* Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO *Selektion (Angabe, ob 1 oder mehrere Reviewer)* Mindestens zwei Reviewer unabhängig	*Bewertungsmethode bzw. -instrument* Kriterien der USPSTF *Angabe ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung* Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion	*Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse). Wenn nur qualitative Darstellung, Angabe von Gründen* Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert *Ggf. Angabe zu Empfehlungen / Empfehlungsgraden* Keine ausreichende Evidenz zu Empfehlungen von MRT anstelle von Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko *Ggf. weitere Kommentare* -

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Formulierte Fragestellung Schlüsselfrage 4: Effektivität des routinemäßigen mammografischen Brustkrebsscreenings gegenüber anderen Screeningverfahren (auch MRT)				
USPSTF: US Preventive Services Task Force (USPSTF) b *Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2016;164(4):268-278 [14]* *Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock E, Miglioretti DL, Weyrich M, Thompson J, et al. Adjunctive Screening for Breast*	***PICO*** *Population* Frauen Alter ≥40 Jahre Dichtes Brustgewebe Keine physischen Anzeichen und Symptome für Erkrankungen der Brust Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs Negativer Mammographiebefund *Intervention* MRT ergänzend zur Mammographie	*Eingeschlossenes Studiendesign* RCTs, Kohortenstudien *Einschränkungen bei Studienselektion (z.B. nur Studien mit >20 Patienten)* Keine	*Quellen* MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CDSR *Suchzeitraum* 01/2000 bis 07/2015 *Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)* Englisch *Suchstrategie (kurze Kommentierung, bei kurzen Strategien ggf. Angabe derselben)* Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO	*Bewertungsmethode bzw. -instrument* Kriterien der USPSTF *Angabe ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung* Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion	*Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse). Wenn nur qualitative Darstellung, Angabe von Gründen* Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert *Ggf. Angabe zu Empfehlungen / Empfehlungsgraden* Die Effektivität von MRT ergänzend zur Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko mit erhöhter Brustdichte ist unklar

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 126. [13]	*Kontrolle* Keine weitere Untersuchung *Endpunkte* Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien, brustkrebsspezifische Mortalität, Schaden durch Diagnose *Formulierte Fragestellung* Schlüsselfrage 3: Effektivität ergänzender Screeningverfahren (einschließlich MRT) im Falle negativer Mammographiebefunde bei Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes Schlüsselfrage 4: Schaden ergänzender Screeningverfahren (einschließlich MRT) im Falle negativer Mammographiebefunde bei Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes		*Selektion (Angabe, ob 1 oder mehrere Reviewer)* Mindestens zwei Reviewer unabhängig		*Ggf. weitere Kommentare* -

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
***Medical Services Advisory Committee (MSAC)**. Cancer screening with digital mammography for women at average risk of breast cancer or MRI for women at high risk: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2010; 10(3) [12]*	***PICO*** *Population* Frauen Kein vorheriger Brustkrebs Asymptomatisch *Intervention* Mammographie + MRT *Kontrolle* Mammographie *Endpunkte* Mortalität, Strahlenrisiko *Formulierte Fragestellung* Effektivität von MRT im Vergleich zur Mammographie zum Screening auf Brustkrebs asymptomatischer Frauen	*Eingeschlossenes Studiendesign* SRs, RCTs, prospektive Kohortenstudien *Einschränkungen bei Studienselektion (z.B. nur Studien mit >20 Patienten)* Fallzahl kleiner <500	*Quellen* MEDLINE, EMABSE, CENTRAL, CDSR, AHRQ *Suchzeitraum* 1996 bis 04/2006 *Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)* Englisch *Suchstrategie (kurze Kommentierung, bei kurzen Strategien ggf. Angabe derselben)* Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO *Selektion (Angabe, ob 1 oder mehrere Reviewer)* Nicht berichtet	*Bewertungsmethode bzw. -instrument* GRADE *Angabe, ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung* Nicht berichtet	*Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse). Wenn nur qualitative Darstellung, Angabe von Gründen* Keine Studien für Frauen ohne erhöhtes Risiko identifiziert *Ggf. Angabe zu Empfehlungen / Empfehlungsgraden* MRT Screening für Hochrisikogruppen *Ggf. weitere Kommentare* -
***Health Quality Ontario (HQO)**. Magnetic Resonance Imaging as an Adjunct to Mammography for Breast*	***PICO*** *Population* Frauen	*Eingeschlossenes Studiendesign* RCT, prospektive vergleichende Studien	*Quellen* MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CDSR, CRD, DARE	*Bewertungsmethode bzw. -instrument* Nicht anwendbar (keine Studie identifiziert)	*Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse). Wenn nur qualitative Darstellung, Angabe von Gründen*

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	**Fragestellung**	**Einschlusskriterien**	**Literaturrecherche und Studienselektion**	**Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien**	**Informationssynthese**
Cancer Screening in Women at Less Than High Risk for Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series. 2016; 16(20) [9]	Alter 50 Jahre Asymptomatisch Durchschnittliches Brustkrebsrisiko **oder** Asymptomatisch und leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (geringer als hohes Risiko, einschließlich Frauen mit hoher Brustgewebedichte) *Intervention* MRT ergänzend zur Mammographie (simultan oder zeitversetzt) *Kontrolle* Nur Mammographie *Endpunkte* Mortalität, brustkrebsspezifische Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Screening bedingte Schäden	*Sprache* Englisch	*Suchzeitraum* 01/2002 bis 14/2016 *Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)* Keine *Suchstrategie (kurze Kommentierung, bei kurzen Strategien ggf. Angabe derselben)* Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO *Selektion (Angabe, ob 1 oder mehrere Reviewer)* Abstract eine Reviewer, Volltexte unklar	*Angabe, ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung* Nicht anwendbar (keine Studie identifiziert)	Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert *Ggf. Angabe zu Empfehlungen / Empfehlungsgraden* Es gibt keine Studien, die Information liefern, dass ein Screening mittels MRT die Identifikation von Brustkrebs verbessert ohne dabei die Rate an falsch positiven Testergebnissen oder negativen Folgen des Screenigs bedeutend zu erhöhen. *Ggf. weitere Kommentare* -

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Formulierte Fragestellung Bewertung der Effektivität und Schäden von MRT ergänzend zur Mammographie im Vergleich zur Mammographie alleine, für Frauen mit weniger als hohem Risiko				
Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Appropriate imaging for breast cancer screening in special populations. 2014 [10]*	***PICO*** *Population* Frauen Alter 40-74 Jahre Spezielle Populationen (einschließlich Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes) Negativer Mammographiebefund *Intervention* MRT als ergänzendes Screening *Kontrolle* Computergestützte Mammographie *Endpunkte*	*Eingeschlossenes Studiendesign* RCT, vergleichende Studien *Einschränkungen bei Studienselektion (z.B. nur Studien mit >20 Patienten)* Keine	*Quellen* MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CDSR, HTA-Database, DARE *Suchzeitraum* 01/1990-11/2014 *Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)* Englische Literatur *Suchstrategie (kurze Kommentierung, bei kurzen Strategien ggf. Angabe derselben)* Verschiedene Medical Subject Headings und	*Bewertungsmethode bzw. -instrument* Kriterien der USPSTF *Angabe, ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung* Nicht anwendbar (keine Studie identifiziert)	*Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse). Wenn nur qualitative Darstellung, Angabe von Gründen* Keine für diesen Bericht relevanten Studien identifiziert (ausschließlich Studien an Frauen mit hohem Risiko) *Ggf. Angabe zu Empfehlungen / Empfehlungsgraden* Die verfügbare Evidenz für den Einsatz von MRT als ergänzendes Screening zur Mammographie bei Frauen mit erhöhter

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Mortalität, Brustkrebsmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schäden *Formulierte Fragestellung* Frage 2: Bewertung von ergänzender bildgebender Verfahren (einschließlich MRT) bei negativen Mammographiebefunden für Frauen mit erhöhter dichte des Brustgewebes bzgl. Mortalität, Detektionsraten, gesundheitsbezogener Lebensqualität und anderen Endpunkten Frage 3: Schäden durch den Einsatz zusätzlicher bildgebender Verfahren, z. B. unnötige Biopsien		Freitextbegriffe basierend auf PICO *Selektion (Angabe, ob 1 oder mehrere Reviewer)* Unklar		Dichte des Brustgewebes ist sehr gering. *Ggf. weitere Kommentare* -

Die identifizierten Evidenzsynthesen konnten keine Primärstudie identifizieren.

4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Alle relevanten Evidenzsynthesen wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: AMSTAR Bewertung

Studie	USPSTF 2016 a	USPSTF 2016 b	HQO	MSAC 2009	ICER
A priori festgelegtes Protokoll	+	+	+	?	+
Doppelte Studienselektion und Datenextraktion	+	+	?	?	?
Ausführliche Literatur-Recherche	+	+	+	+	+
Publikationsstatus (z. B. graue Literatur) als Einschlusskriterium	+	+	?	+	?
Listen der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden	+	+	-	-	-
Charakteristika der eingeschlossenen Studien vorhanden	O	O	O	O	O
Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet und dokumentiert	O	O	O	O	O
Qualität der eingeschlossenen Studien für Schlussfolgerung angemessen berücksichtigt	O	O	O	O	O
Angemessene Methoden zur Informationssynthese verwendet	O	O	O	O	O
Wahrscheinlichkeit des Publikations-bias erfasst	O	O	O	O	O
Interessenkonflikte dargelegt (SR und Studien)	+	+	+	+	+

+: ja -: nein O: nicht anwendbar ?: kann nicht beantwortet werden

Alle identifizierten relevanten Übersichtsarbeiten wurden als ausreichend methodisch hochwertig eingestuft und konnten somit in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.3 Relevante Einzelstudien

Es wurden über die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurden folgende Quellen genutzt:

- *SR1:*
  - *Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2016 Feb 16; 164(4):244-55.*
  - *Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2016 Feb 16;164(4):256-67.*
  - *Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu L, Pappas M, Daeges M, et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. AHRQ, 2015.*
- *SR 2*
  - *Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2016 Feb 16;164(4):268-78.*
  - *Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock E, Miglioretti DL, Weyrich M, Thompson J, et al. Adjunctive Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 126. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. 17. U.S. Preventive Services*
- *HTA 1: Medical Services Advisory Committee (MSAC). Cancer screening with digital mammography for women at average risk of breast cancer or MRI for women at high risk: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2010; 10(3)*
- *HTA 2: Helath care Ontario (HQO). Magnetic Resonance Imaging as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening in Women at Less Than High Risk for Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series. 2016; 16(20)*
- *HTA 3: Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Appropriate imaging for breast cancer screening in special populations. 2014*

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Aus den in die Bewertung eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten können keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden eines Screening mittels MRT (ersetzend oder ergänzend) abgeleitet werden, da die jeweiligen Autoren keine relevanten Studien identifiziert haben. Auch in der ergänzenden Recherche nach Primärstudien wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

Es ist jedoch zu beachten, dass die MRT-Untersuchung mithilfe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln erfolgt. Als Nebenwirkungen der momentan verfügbaren Präparate[1] kommen je nach Präparat z. B. häufig[2] bzw. gelegentlich Übelkeit, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Schwindel, Somnolenz, Parästhesien, Wärme- oder Kältegefühl, Ausschlag, Hypo- oder Hypertonie sowie Reaktionen an der Einstichstelle vor. Weiterhin können gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen und je nach Präparat gelegentlich bis sehr selten anaphylaktische Reaktionen oder Dyspnoe auftreten. Darüber hinaus wurden unter Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln nephrogene systemische Fibrosen (NFS) beobachtet (Häufigkeit: nicht bekannt). [15, 16].

Für die Population, bei der ein Screening mittels MRT als Alternative zur konventionellen Mammographie durchgeführt wird, muss dagegen die Strahlenbelastung durch eine Mammographie betrachtet werden. In einem Bericht der Strahlenschutzkommission [26] aus dem Jahr 2008 wurde eine Risikoabschätzung für Frauen, die an einem Mammographie-Screening teilnehmen, durchgeführt. Die Strahlendosis für eine Untersuchung (beide Mammae in 2 Ebenen = 4 Aufnahmen) wurde auf eine effektive Dosis von 0,5 mSv bis 0,7 mSv geschätzt. Auf Basis von Studiendaten wurde das zusätzliche Lebenszeitrisiko, durch die Strahlendosis an Brustkrebs zu erkranken, für Frauen, die ab 50 Jahren an einem Mammographie-Screening (bis 69 in zweijährigem Abstand) teilnehmen, auf zwischen 0,01 und 0,1% geschätzt [26].

Da sich das beschriebene Risiko, durch die Mammographie an Brustkrebs zu erkranken, auf die komplette Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm bezieht und nicht auf die einzelne Untersuchung, wurde daraus kein Nutzen für das Ersetzen einzelner Untersuchungen durch die MRT abgeleitet.

---

[1] Aktuell ruhen die Zulassungen für intravenöse lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der EU mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure und Gadobensäure, die weiterhin verfügbar bleiben, jedoch nur zur MRT-Bildgebung der Leber. Intravenöse makrozyklische Kontrastmittel bleiben ebenfalls weiterhin verfügbar [1].

Eine Bewertung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bestätigt, dass sich nach Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln geringe Mengen Gadolinium im Gehirn ablagern. Mit linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln wurden mehr Ablagerungen im Gehirn beobachtet als mit makrozyklischen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln. Bisher gibt es keine Hinweise für eine Schädigung der Patienten durch die Gadolinium-Ablagerung im Gehirn.

[2] Die Angaben zur Häufigkeit unerwünschter Wirkungen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen übernommen. Folgende Kategorien werden dazu verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100), gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100), selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000) und sehr selten (≥ 1/100.000 < 1/10.000) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

6 Diskussion

Es wurden von den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten keine vergleichenden Studien, die den Nutzen oder Schaden einer MRT-Untersuchung im Vergleich oder ergänzend zur Mammographie zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko untersuchen, identifiziert [12, 18]. Es wurden weiterhin keine RCTs für den Zeitraum, der von der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit nicht abgedeckt war, identifiziert. Dieses zeigt, dass aktuell keine Studien vorhanden sind, die auf einen Nutzen oder Schaden von MRT-Untersuchung zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko hinweisen. Sowohl alle vorhandenen interventionellen Studien als auch Studien zur diagnostischen Güte schließen ausschließlich Frauen mit stark erhöhtem Risiko, vorbestehendem Brustkrebs und/oder vorangegangener Mammographie ein [5, 9, 14, 20]. Es finden sich keine Studien zur Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko, auch nicht für Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes. Dieses deutet darauf hin, dass bei den betrachteten Patientenkollektiven keine relevante Verbesserung der Nutzen-Schadens-Bilanz durch eine MRT-Untersuchung gegenüber oder ergänzend zu einer konventionellen Mammographie erwartet wird.

Früherkennungsmaßnahmen können jedoch auch negative Folgen haben: Falsch positive und falsch negative Befunde, ebenso wie Überdiagnosen und Übertherapien. Eine falsch positive Diagnose kann unnötige Folgebehandlungen (z. B. weitere invasive Diagnostik) nach sich ziehen und zu psychischen Belastungen der Betroffenen führen. Weiterhin kann es zu unnötigen Behandlungen kommen, falls Tumore gefunden werden, die eigentlich nie behandlungsbedürftig geworden wären. Zudem ist eine Diagnosevorverlegung nur von Nutzen für den Patienten, wenn eine frühere Behandlung tatsächlich auch mit einer besseren Krankheitsprognose einhergeht. Für Frauen, die außerhalb der Altersgruppe für das Früherkennungsprogramm liegen, sind wie bei jeder anderen Screening-Untersuchung diese potentiellen indirekten Schäden zu berücksichtigen. Für Frauen, die innerhalb der Altersgruppe für das Früherkennungsprogramm liegen, müssten diese potentiellen indirekten Schäden zwischen den Verfahren Mammographie vs. MRT bzw. Mammographie + MRT vs. Mammographie allein abgewogen werden. Hierzu fehlen jedoch wie beschreiben Daten aus klinischen Studien, die dies ermöglichen würden.

Häufig wird die MRT-Mammographie gerade jüngeren Frauen als Alternative zur konventionellen Mammographie angeboten, da diese hierbei keinen Röntgenstrahlen ausgesetzt werden. Die Strahlendosis der einzelnen konventionellen Untersuchung kann jedoch als niedrig eingeschätzt werden, so dass sie normalerweise keine Folgen hat [6].

Grundsätzlich handelt es sich dabei um einen sogenannten stochastischen Strahlenschaden. Diese können in Körperzellen und in Keimzellen auch bei niedrigen Dosen ionisierender Strahlung auftreten. Das bedeutet, dass sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Dosen ein stochastischer Schaden eintreten kann, aber nicht muss. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein derartiger Strahlenschaden eintritt, wird mit zunehmender Strahlenexposition größer. Es existiert jedoch kein Dosis-Schwellenwert [3].

Betrachtet man den ganzen Zeitraum von 20 Jahren, den eine Frau im Höchstfall am Mammographie-Screening-Programm teilnimmt, wird bei höchstens einer von 1000 Frauen ein zusätzlicher Brustkrebs durch die Mammographie entstehen [6, 26].

Ebenfalls angeboten wird die MRT Frauen, deren Brust eine hohe mammographische Dichte in der konventionellen Mammographie zeigt, da diese mit einer Abnahme der Sensitivität der

Mammographie einhergeht und ein unabhängiger moderater Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs ist [5]. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie für die „für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ wird für Patientinnen mit erhöhter mammographischer Dichte die Sonographie als ergänzende Methode empfohlen, da hier die beste Balance zwischen Nutzen und Risiko gesehen wird. Grundsätzlich führt der Einsatz zusätzlicher Bildgebung (MRT, Sonographie, Tomosynthese) bei hoher Parenchymdichte zur Detektion zusätzlicher Tumore. Hierbei ist aber davon auszugehen, dass dadurch auch eine erhöhte Rate an falsch positiven Befunden entsteht, die in der Folge weiter untersucht und z. B. durch Biopsien abgeklärt werden. Aufgrund fehlender Langzeitdaten können aber keine Rückschlüsse auf Überdiagnosen gezogen werden, ebenso wenig wie auf das Überleben [5].

7 Zusammenfassung

7.1 Evidenz zum Nutzen

In den beiden betrachteten Populationen besteht keine Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen einer Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT gegenüber Mammographie oder einen Nutzen anstelle der Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko.

7.2 Evidenz zum Schaden

Entsprechend der unterschiedlichen Situationen, in denen die MRT zur Früherkennung von Brustkrebs angeboten wird, und den daraus resultierenden Populationen muss das Schadenspotential unterschiedlich betrachtet werden. Generell bezieht sich die Bewertung des Schadens auf asymptomatische Frauen ohne stärker erhöhtes Risiko:

1) Die Frau ist jünger oder älter als die Frauen, für die das Früherkennungsprogramm angelegt ist, und sie würde somit keine Mammographie als Screeningmaßnahme erhalten.

Es besteht keine Evidenz aus Studien zu dieser Indikation für einen direkten Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko. Allerdings können laut Fachinformationen Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe vorkommen.

Darüber hinaus können indirekte Schäden durch falsch positive und falsch negative Befunde sowie durch Überdiagnosen und Übertherapien auftreten. Diese sind bei Früherkennungsuntersuchungen immer anzunehmen. Aufgrund fehlender Studiendaten kann hierzu aber keine detailliertere Einschätzung gegeben werden.

2) Die Frau befindet sich im Alter, in der sie am Früherkennungsprogramm teilnehmen könnte und eine Mammographie erhalten würde.

   a) Die Frau erhält die MRT ergänzend zur Mammographie (simultan oder im Intervall zwischen der 2-jährigen Mammographie), d. h. Teilnahme am Früherkennungsprogramm + MRT

Es besteht keine Evidenz aus Studien zu dieser Indikation für einen direkten Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko. Allerdings können laut Fachinformationen Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe vorkommen.

Inwiefern die potentiellen indirekten Schäden durch die zusätzliche Untersuchung zunehmen oder abnehmen, kann aufgrund der fehlenden Studiendaten nicht valide eingeschätzt werden.

   b) Die Frau erhält die MRT anstatt einer Mammographie, d. h. keine Teilnahme am Früherkennungsprogramm, aber MRT

Es besteht keine Evidenz aus Studien zu dieser Indikation für einen direkten Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko. Allerdings können laut Fachinformationen Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe vorkommen.

Wir schätzen die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses (insbesondere aus der Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse) durch die Kontrastmittelgabe höher ein als durch die Mammographie.

Sollten die Frauen nur einzelne Screening-Untersuchungen durch eine MRT ersetzen, kommt das Risiko einer Kontrastmittel-Nebenwirkung zu dem dann kaum reduzierten Lebenszeit-Risiko einer zusätzlichen durch die Röntgenstrahlung induzierten Krebserkrankung additiv hinzu. Bei Ersatz mehrerer Untersuchungen durch die MRT erhöht sich bei zwar abnehmendem Strahlungsrisiko das summarische Risiko einer unerwünschten Kontrastmittel-Reaktion.

Die potentiellen indirekten Schäden im Vergleich zur Mammographie können aufgrund der fehlenden Studiendaten nicht valide eingeschätzt werden.

8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 3 aktuelle Leitlinien identifiziert [5, 20, 24]. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 5 dargestellt. In allen Leitlinien wird bei älteren Frauen ohne erhöhtes Risiko ein Mammographiescreening mittels konventioneller Mammographie empfohlen. In der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird explizit erwähnt, dass „für keine der anderen bildgebenden Untersuchungen (Tomosynthese, Sonographie, MRT oder weitere Verfahren) ausreichende Evidenz für eine Brustkrebs-Mortalitätsreduktion vorliegt“. Dieses „betrifft sowohl den ergänzenden als auch den substitutiven Einsatz zum Mammographie-Screening“ [5]. Für Frauen mit dichtem Drüsengewebe wird darauf hingewiesen, dass „der Einsatz zusätzlicher Bildgebung (Sonographie, Kontrastmittel-MRT, Tomosynthese) bei hoher Parenchym-Dichte zur Entdeckung zusätzlicher (meist invasiver) Karzinome führt, aber mit einer erhöhten falsch-positiv-Rate sowie erhöhter Kontrolluntersuchungs- und Biopsie-Rate verbunden ist. Auch fehlen bisher Langzeitdaten zum Effekt auf Überleben und Überdiagnose“.

In keiner der Leitlinien findet sich, begründet mit der fehlenden Evidenz, eine Empfehlung zur MRT-Untersuchung zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ohne stark erhöhtes Risiko. Die Durchführung eines MRTs zur Früherkennung wird nur empfohlen für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko, Frauen mit vorbestehendem Brustkrebs oder als ergänzende Maßnahme zur weiteren Abklärung von unklaren mammographischen Befunden.

Tabelle 3: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
Deutsche Krebsgesellschaft: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL [5]	Deutschland	Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität. (LoE 1a) Für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr soll die Teilnahme am Nationalen Mammographie Screening Programm empfohlen werden. Frauen ab dem Alter von 70 Jahren sollte die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und des Gesundheitsstatus sowie einer mehr als 10-jährigen Lebenserwartung angeboten werden. (LoE 1a, GoR A/B) Die Evidenz bezüglich des Einsatzes ergänzender bildgebender Methoden ist begrenzt. Außerhalb der Hochrisiko-Situation erscheint derzeit die Sonographie als die für die Ergänzung der Mammographie geeignete Methode. Die Sonographie kann die dichteabhängige Sensitivität erhöhen, eine Mortalitätsreduktion hierdurch ist nicht belegt. In der Früherkennung ist sie mit einer höheren Rate an Biopsien als das Nationale Mammographie Screening Programm verbunden. (GoR B) Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von >/= 30% kann eine intensivierte Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen. (GoR B/0)
Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2016;164(4):279–296 [24]	USA	Adjunctive screening with breast ultrasonography, MRI, Digital Breast Tomosynthesis, or other methods in women who have dense breasts on an otherwise negative mammography No recommendation. Grade: I statement (insufficient evidence)
Oeffinger KC, Fontham EH, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society. J Am Med Assoc. 2015;314(15):1599-1614 [20]	USA	Keine Empfehlung zur MRT.

9 Fazit

Für keine der Fragestellungen wurden vergleichende Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert.

Es besteht kein Hinweis auf einen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT gegenüber keinem Screening oder Tastuntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko (mit und ohne erhöhter Dichte des Brustgewebes) im Alter zwischen 40 und 49 Jahren oder ≥70 Jahren.

Weiterhin besteht kein Hinweis auf einen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels MRT ergänzend oder alternativ zur Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko (mit und ohne erhöhter Dichte des Brustgewebes) im Alter zwischen 50 und 69 Jahren

Allerdings müssen die möglichen Nebenwirkungen der für die MR-Mammographie notwendigen Kontrastmittelgabe als Schaden für beide Populationen bedacht und in die Abwägung einbezogen werden.

Tabelle 4: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen außerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms:

	Keine Hinweise auf Nutzen *Hauptargumente Nutzen:* *Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor*	**Hinweise auf Nutzen**	**Belege für Nutzen**
Keine Hinweise auf Schaden	*unklar*	*tendenziell positiv*	*positiv*
Hinweise auf Schaden *Hauptargumente Schaden:* *Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor* *Es können Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe auftreten.* *Indirekte Schäden durch zusätzliche Früherkennung durch falsch positive/falsch negative Befunde, Überdiagnosen und Übertherapien*	*tendenziell negativ*	*unklar*	*tendenziell positiv*
Belege für Schaden	*negativ*	*tendenziell negativ*	*unklar*

Tabelle 5: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen innerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms:

	Keine Hinweise auf Nutzen *Hauptargumente Nutzen:* *Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor*	**Hinweise auf Nutzen**	**Belege für Nutzen**
Keine Hinweise auf Schaden	*unklar*	*tendenziell positiv*	*positiv*
Hinweise auf Schaden *Hauptargumente Schaden:* *Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor* *Es können Nebenwirkungen durch die Kontrastmittelgabe auftreten.*	*tendenziell negativ*	*unklar*	*tendenziell positiv*
Belege für Schaden	*negativ*	*tendenziell negativ*	*unklar*

10 Literaturverzeichnis

[1] Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft. Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. letzter Zugriff: 12.03.2018, https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180108.pdf. 2018

[2] Boyd , N.F., Guo , H., Martin , L.J., Sun , L., Stone , J., Fishell , E., Jong , R.A., Hislop , G., Chiarelli , A., Minkin , S.,Yaffe , M.J. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2007; 356 (3): 227-236

[3] Budesamt Für Strahlenschutz. Ionisierende Strahlung. Wie wirkt Strahlung? letzer Zugriff: 26.03.2018, https://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung.html. 2018

[4] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Register-Nr: 032-045OL, Langversion 3.0, 2012

[5] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Register-Nr: 032-045OL, Langversion 4.0, 2017

[6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mammographie-Screening. Eine Entscheidungshilfe. letzter Zugriff: 21.03.2018, https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2232/2017-08-23_G-BA_Entscheidungshilfe_Mammographie_bf.pdf. 2017

[7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 20. Juli 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 07.11.2017 B3, in Kraft getreten am 8. November 2017. letzter Zugriff: 12.03.2018, https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1461/KFE-RL_2017-07-20_iK-2017-11-08.pdf. 2017

[8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). In der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006; Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 31.01.2018 B2) in Kraft getreten am 1. Februar 2018. letzter Zugriff: 21.03.2018, https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1527/MVV-RL_2017-11-17_iK-2018-02-01.pdf. 2018

[9] Health Quality Ontario Magnetic resonance imaging as an adjunct to mammography for breast cancer screening in women at less than high risk for breast cancer. Ontario Health Technology Assessment Series, 2016; 16 (20)

[10] Institute for Clinical and Economic Review. Appropriate imaging for breast cancer screening in special populations. letzter Zugriff: 12.03.2018, https://www.hca.wa.gov/assets/program/breast_imaging_draft_rpt_comments_response_121014[1].pdf. 2014

[11] Krebsinformationsdienst. Brustkrebs beim Mann. Deutsches Krebsforschungszentrum, letzter Zugriff: 12.03.2018, https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs-mann/. 2018

[12] Medical Advisory Secretariat Cancer screening with digital mammography for women at average risk of breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk : an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series, 2010; 10 (3)

[13] Melnikow, J., Fenton, J.J., Whitlock, E.P., Miglioretti, D.L., Weyrich, M.S., Thompson, J.H.,Shah, K. Adjunctive screening for breast cacer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-2, Evidence Synthesis Numer 126, 2015

[14] Melnikow, J., Fenton, J.J., Whitlock, E.P., Miglioretti, D.L., Weyrich, M.S., Thompson, J.H.,Shah, K. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2016; 164 (4): 268-278

[15] n.n. Dotarem. Fachinfo. Guerbet, 2017

[16] n.n. Gadovist. Fachinfo. Bayer, 2017

[17] Nelson, H.D., Cantor, A., Humphrey, L., Fu, R., Pappas, M., Daeges, M.,Griffin, J. Screening for Breast Cancer: A systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1, Evidence Synthesis Number 124, 2015

[18] Nelson, H.D., Fu, R., Cantor, A., Pappas, M., Daeges, M.,Humphrey, L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med, 2016; 164 (4): 244-255

[19] Nelson, H.D., Pappas, M., Cantor, A., Griffin, J., Daeges, M.,Humphrey, L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med, 2016; 164 (4): 256-267

[20] Oeffinger, K.C., Fontham, E.H., Etzioni, R.,Et Al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society. Jama, 2015; 314 (15): 1599-1614

[21] Robert Koch Institut. Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 25, 2005

[22] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Ausgabe 10, 2015

[23] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2104. 11. Ausgabe, 2017

[24] Siu, A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med, 2016; 164 (4): 279-296

[25] Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen. letzter Zugriff: 01.02.2017, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html. 2015

[26] Strahlenschutzkommission. Evaluierung von Nutzen und Risiken im qualitätsgesicherten Mammographie-Screening in Deutschland. 231. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 9./10. Dezember; letzter Zugriff: 21.03.2018, http://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2008/Nutzen_Mammographiescreening.pdf?__blob=publicationFile. 2008

[27] Welch, H.G., Prorok, P.C., O'malley, A.J.,Kramer, B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. New England Journal of Medicine, 2016; 375 (15): 1438-1447

[28] Wezel, H.,Liebold, R. Der Kommentar zu EBM und GOÄ. letzter Zugriff: 30.07.2017, http://mds-intranet:8082/Xaver/bib.xav?col=DER%20Kommentar%20zu%20EBM%20und%20GOAe. 2016

[29] Zok, K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis: Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten. WIdOmonitor, 2015; 12 (1): 1-12

Anhang : für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

1. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(8):e0160346. Epub 2016/08/03.
2. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Breast magnetic resonance imaging (MRI) 2006.
3. Cerezo Espinosa de los Monteros JJ, Villegas Portero R. Resonancia Magnética para el diagnóstico de cáncer de mama. Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA), 2006