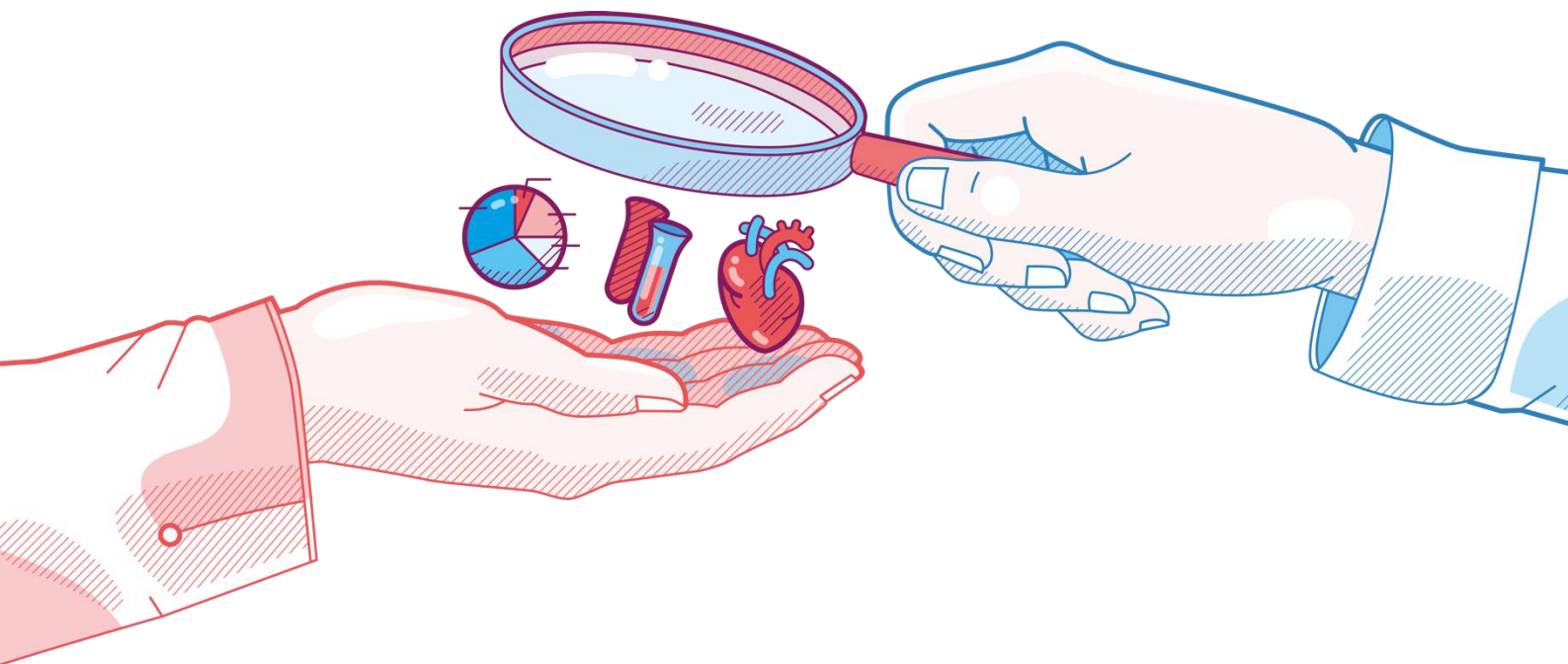


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung



Stand: 13.06.2018

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



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.....	5
1 Problemstellung	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Rationale für die IGeL	6
1.2.1 Methode.....	8
1.3 Kosten	8
1.4 Projekthistorie	8
2 Fragestellung.....	9
3 Recherche	11
3.1 Datum der Recherchen	11
3.2 Recherchestrategie	11
3.3 Ergebnisse der Recherchen.....	12
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....	15
4.1 Relevante Evidenzsynthesen	15
4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	23
4.3 Relevante Einzelstudien.....	24
4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	24
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	25
6 Diskussion	25
7 Zusammenfassung.....	27
7.1 Evidenz zum Nutzen.....	27
7.2 Evidenz zum Schaden.....	27
8 Empfehlungen aktueller Leitlinien	28
9 Fazit	30
10 Literaturverzeichnis.....	32
Anhang: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	13
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen	16
Tabelle 2: AMSTAR Bewertung.....	23
Tabelle 3: aktuelle Leitlinienempfehlungen	28
Tabelle 4: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen außerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms:.....	30
Tabelle 5: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL für Frauen innerhalb der Altersgruppe des Früherkennungsprogramms:.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis – alphabetisch

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
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) „Ultraschall zur Brustkrebsfrüherkennung“.

Der Bericht umfasst ausschließlich die Untersuchung bei Frauen. Nicht Gegenstand des Berichtes sind Abklärungsuntersuchungen mittels Ultraschall aufgrund eines positiven Tastbefundes oder einer auffälligen Mammographie, da diese von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet werden und damit keine IGeL sind.

1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen [20]. Im Jahr 2014 wurden 69.220 Neuerkrankungen in Deutschland registriert, für 2018 werden vom Robert-Koch-Institut 71.900 Neuerkrankungen prognostiziert [22]. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [22]. Die absolute Überlebensrate von Brustkrebs liegt mittlerweile bei über 80 %. Dennoch ist Brustkrebs eine der häufigsten Ursachen für frühzeitige Mortalität bei jüngeren Frauen [20, 21] und insgesamt die fünft-häufigste Todesursache bei Frauen [24].

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 [12]. 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 [9]. 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 [9].

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 [9].

Ergänzende Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung bei Frauen sind mit 8,2 % die fünfthäufigste IGeL [27]. Mittels Ultraschall soll die Früherkennung von Brustkrebs genauer möglich sein als mit der herkömmlichen Mammographie. Es soll hierdurch Brustkrebs bei mehr Frauen frühzeitig diagnostiziert werden. Durch die frühzeitige Diagnose soll wiederum die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung erhöht werden. Die Ultraschalluntersuchung 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 es Frauen angeboten, die jünger als 50 Jahre sind und die noch keinen Anspruch auf ein Mammographie-Screening haben. Insbesondere Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes wird eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung nahegelegt. Ein Vorteil der Untersuchung mittels Ultraschall ist, dass es zu keiner Strahlenbelastung kommt.

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 unter Umständen unnötige Folgebehandlungen (z. B. weitere invasive Diagnostik) nach sich ziehen und zu psychischer 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 den Patienten, wenn eine frühere Behandlung tatsächlich auch mit einer besseren Krankheitsprognose einhergeht. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass das Brustkrebscreening mittels konventioneller Mammographie häufig zu einer Überdiagnose führt und nur relativ wenige Patientinnen zusätzlich identifiziert werden, bei denen tatsächlich die Therapieaussichten verbessert werden [1, 26].

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 bis 12 Frauen eine Überdiagnose. Zu den Heilungschancen geht man davon aus, dass etwa 2 bis 6 von 1000 teilnehmenden Frauen vor dem Tod durch Brustkrebs bewahrt werden [8].

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 Ultraschalls zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko beruht daher auf systematischen Übersichtsarbeiten von interventionellen Studien. Ein Brustkrebscreening von jüngeren Frauen ohne erhöhtes Risiko wird generell nicht als sinnvoll erachtet [5, 15, 18]. Aus diesem Grund werden in diesem Bericht ausschließlich Frauen ab 40 Jahren betrachtet. Ebenfalls nicht betrachtet werden Hochrisiko-Populationen.

1.2.1 Methode

Bei der Ultraschalluntersuchung der Brust (Mammasonographie) wird keine ionisierende Strahlung zur Bildgebung eingesetzt. Die Methode beruht auf dem Einsatz von Schallwellen. Die unterschiedliche Schallleitfähigkeit verschiedener Gewebe wird für die Bildgebung genutzt. Der verwendete Schallkopf dient sowohl zur Erzeugung als auch zum Empfang der Schallwellen. Diese werden insbesondere an den Grenzflächen menschlichen Gewebes in unterschiedlichem Maße weitergeleitet, gebeugt, reflektiert oder absorbiert. Zur besseren Schallleitung wird an der Körperoberfläche ein Kontaktgel verwendet. Anhand des Zeitintervalls zwischen Aussendung und Empfang der Schallwellen kann der Abstand einer Struktur von der Oberfläche bzw. Schallquelle berechnet werden, hiermit erfolgt die Ortskodierung. Die Eindringtiefe der Sonographie ist begrenzt und kann anhand der gewählten Schallfrequenz variiert werden. Die Intensität bzw. Amplitude der reflektierten Schallwellen wird anhand einer Grauwerteskala bildlich wiedergegeben. Bei Organen mit geringen Schallabsorptionsdifferenzen, wie z. B. der weiblichen Brust, kann mit der Sonographie eine sehr gute Ortsauflösung und die Darstellung auch kleinerer Strukturunterschiede erzielt werden. Hierbei kann auch eine Brust mit noch relativ dichtem Drüsengewebe, was insbesondere in der Mammographie diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann, gut untersucht und beurteilt werden.

1.3 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 418 (Ultraschalluntersuchung einer Brustdrüse – gegebenenfalls einschließlich der regionalen Lymphknoten – (einfacher Satz: € 12,24)) + 420 (+Ultraschalluntersuchung von bis zu drei weiteren Organen im Anschluss an eine der Leistung nach den Nummern 410 bis 418, je Organ (einfacher Satz: € 4,66)) abgerechnet.

Als primäre Screeningmaßnahme ist der Ultraschall der weiblichen Brust nicht erstattungsfähig. Besteht ein Verdacht für eine Krebserkrankung, z. B. auf Grund eines positiven Tastbefundes oder eines auffälligen Mammographiebefundes, wird eine Mammasonographie durch die GKV erstattet und ist auch Bestandteil des Mammographie-Screening-Programms.

1.4 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 20.03.2013 veröffentlicht.

2 Fragestellung

Die Mammasonographie zur Früherkennung von Brustkrebs wird Frauen in unterschiedlichen Situationen als IGeL 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 (es liegt kein Befund vor, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung impliziert).
- 2) Die Frau befindet sich in einem Alter, in der sie am Früherkennungsprogramm teilnehmen könnte und eine Mammographie erhalten würde.
 - a) Die Frau erhält die Mammasonographie ergänzend zur Mammographie (simultan oder im Intervall zwischen der 2-jährigen Mammographie), d. h. Teilnahme am Früherkennungsprogramm + Ultraschalluntersuchung (ohne dass ein Befund vorliegt, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung impliziert).
 - b) Die Frau erhält die Mammasonographie anstatt einer Mammographie, d. h. keine Teilnahme am Früherkennungsprogramm, aber Ultraschalluntersuchung (ohne dass ein Befund vorliegt, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung impliziert).

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; asymptomatisch, Alter 40 bis 50 oder ≥ 70 Jahre; keine Prädisposition (kein erhöhtes Risiko auf Grund des Vorliegen von Risikofaktoren insbesondere auf familiäre/genetische Prädisposition, vorangegangener Brustkrebs)
Intervention 1	ausschließlich Mammasonographie zur Früherkennung von Brustkrebs
Kontrollintervention 1	keine Untersuchung oder Tastuntersuchung
Endpunkte 1	krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Lebensqualität, Morbidität, Inzidenz fortgeschrittener Stadien
Studientyp 1 (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche):	systematische Übersichtsarbeit von Studien mit Kontrollgruppe, randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Publikationstypen 1	Journalpublikation oder HTA oder Leitlinie als Volltext
Sprache 1	Englisch oder Deutsch

Population 2: Frauen innerhalb der Alterspopulation des GKV erstatteten Mammographiescreenings

Patienten 2	Frauen; asymptomatisch, Alter 50 bis 69, keine Prädisposition (kein erhöhtes Risiko auf Grund des Vorliegen von Risikofaktoren insbesondere auf familiäre/genetische Prädisposition, vorangegangener Brustkrebs)
Intervention 2	Mammasonographie 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 Stadien
Studientyp 2 (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche)	systematische Übersichtsarbeit von Studien mit Kontrollgruppe, randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Publikationstypen 2	Journalpublikation oder HTA als Volltext
Sprache 2	Englisch oder Deutsch

Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes werden in diesem Bericht betrachtet, da eine erhöhte Gewebedichte das Brustkrebsrisiko nur leicht erhöht (keine Hochrisiko-Population) [13]. Die Erkennung maligner Auffälligkeiten mittels Mammographie ist jedoch bei erhöhter Brustdichte erschwert [3]. 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 Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 11.12.2017.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 12.12.2017.

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 (ultrasonography[mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab])
AND ((systematic[Title/Abstract] OR medline[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract] OR meta analysis[Publication Type])
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 (ultrasonography[mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab])
AND (Randomized Controlled Trial [PTyp] randomized [TiAb] OR randomised [TiAb] 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: #2 AND #3

#5: #1 OR #4

#6 [mesh]: ultrasonography

#9: #5 AND #6

Die Recherche wurde nicht bzgl. Sprache oder Publikationstyp eingeschränkt. Ergänzend wurden die Referenzen von systematischen Übersichtsarbeiten zu angrenzenden Fragestellung geprüft und die „related articles function“ in Pubmed verwendet, um relevante Literatur aufzufinden.

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 150 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 3 relevante systematische Übersichtsarbeiten und 2 HTA-Berichte verbleiben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1) [7, 10, 11, 13, 14, 15, 16].

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 184 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine relevanten Studien 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

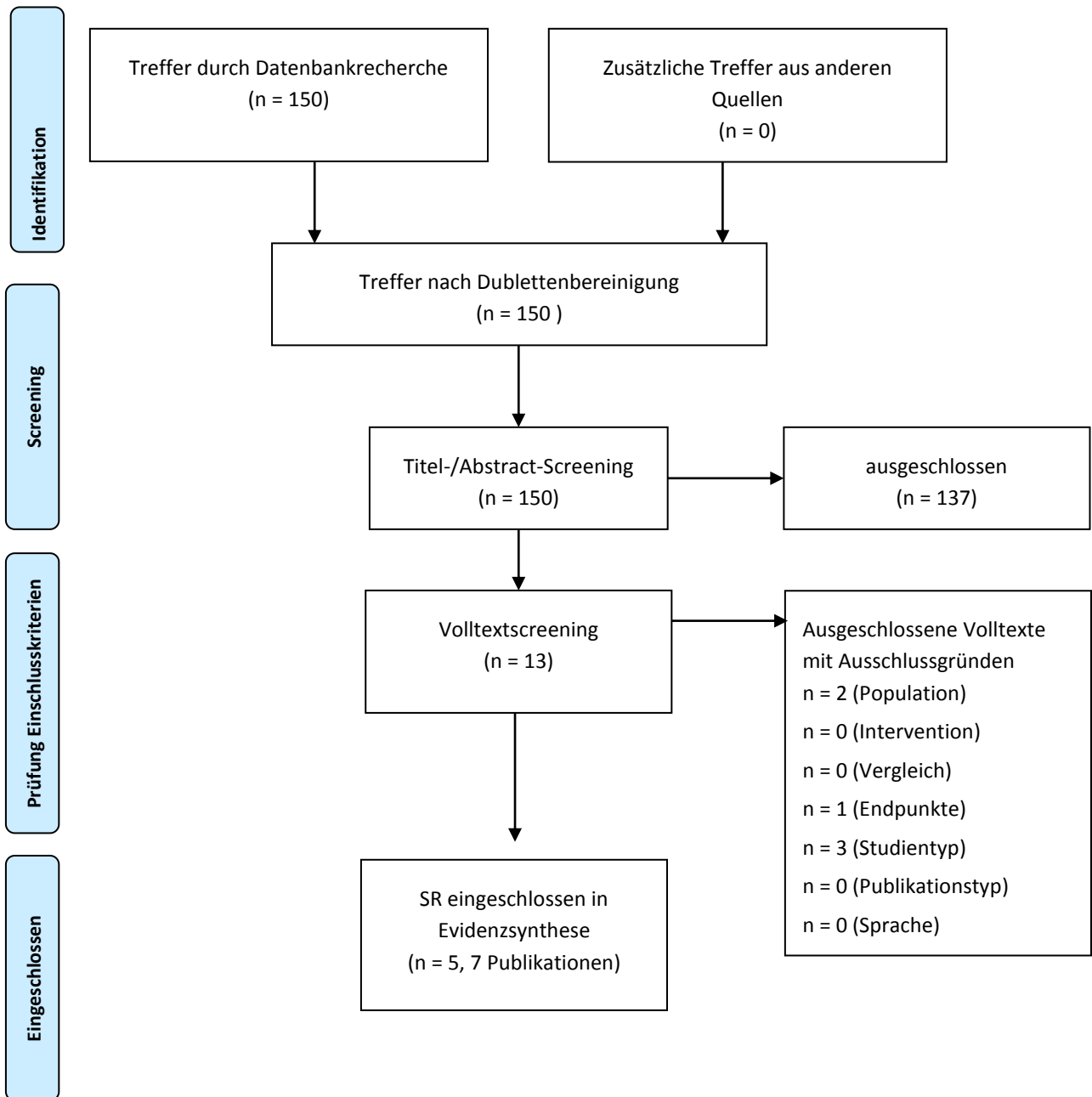
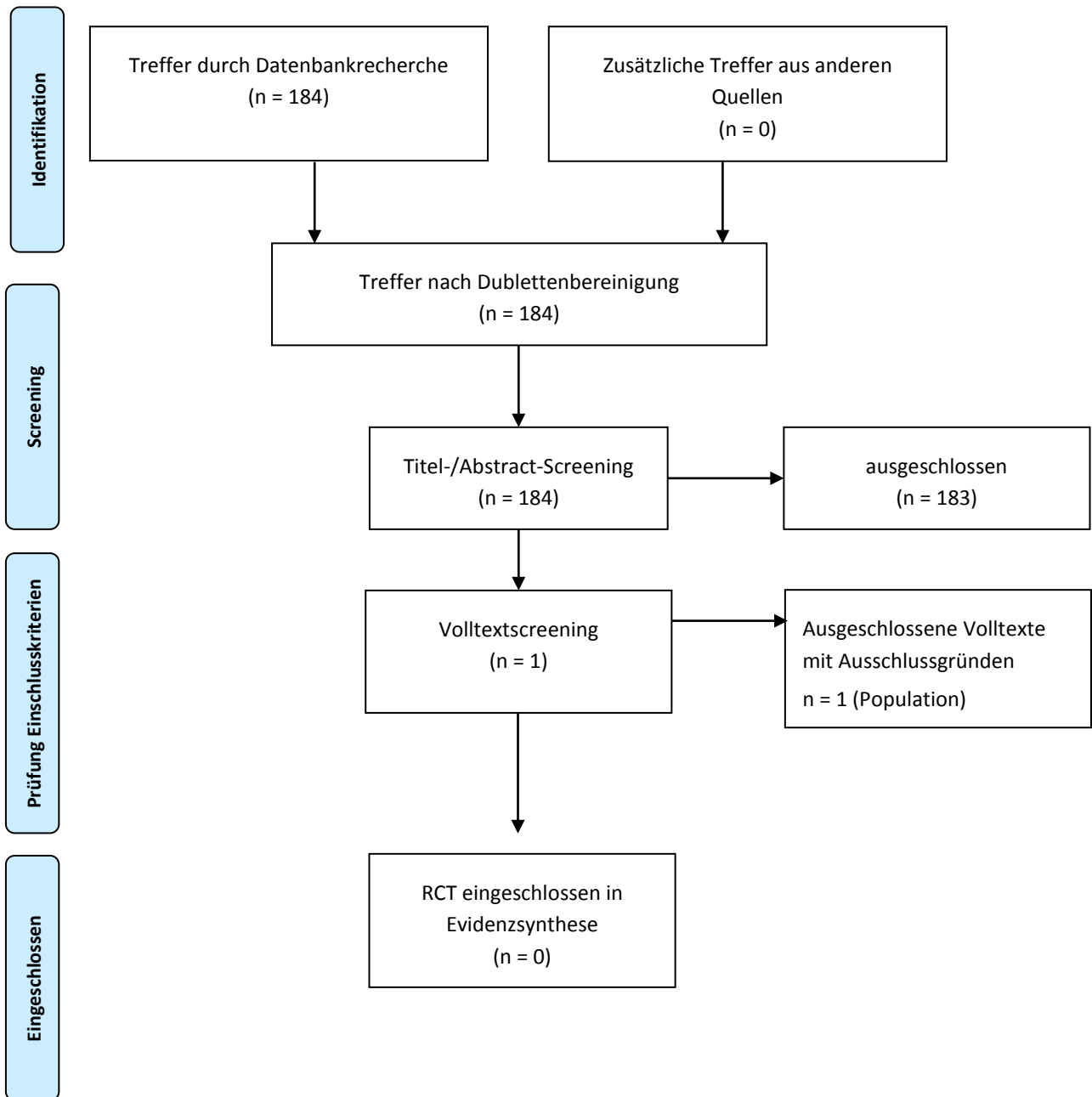


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden 5 relevante Evidenzsynthesen identifiziert (3 systematische Übersichtsarbeiten und 2 HTA-Berichte), die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden [7, 10, 11, 13, 14, 15, 16]. Ein SR und ein HTA untersucht ausschließlich Frauen mit erhöhter Brustgewebedichte [11, 13]. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 1 dargestellt. Der jeweilige Studienpool ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>USPSTF: US Preventive Services Task Force (USPSTF) a</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>Nelson HD, et al. Screening for Breast Cancer: A systematic review to update the 2009 U.S. Preventive</p>	<p><i>Population</i></p> <p>Frauen</p> <p>Alter ≥ 40 Jahre</p> <p>Keine physischen Anzeichen und Symptome für Erkrankungen der Brust</p> <p>Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs</p> <p><i>Intervention</i></p> <p>Ultraschall</p> <p><i>Kontrolle</i></p> <p>Mammographie, Tastbefund</p> <p><i>Endpunkte</i></p> <p>Inzidenz fortgeschrittener Brustkrebsstadien, Mortalität, brustkrebsspezifische Mortalität, Morbidität, Schaden durch Diagnose</p> <p>Schlüsselfrage 4: Effektivität des</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign</i></p> <p>RCTs, Kohortenstudien</p> <p><i>Einschränkungen bei Studienselektion</i></p> <p>Keine</p>	<p><i>Quellen</i></p> <p>MEDLINE, CENTRAL, CDSR</p> <p><i>Suchzeitraum</i></p> <p>Bis 07/2015</p> <p><i>Einschränkungen Recherche</i></p> <p>Sprache: Englisch</p> <p><i>Suchstrategie</i></p> <p>Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO</p> <p><i>Selektion</i></p> <p>Mindestens zwei Reviewer unabhängig</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i></p> <p>Kriterien der USPSTF</p> <p>Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion</p>	<p><i>Erfolge eine quantitative Synthese (Metaanalyse).</i></p> <p>Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert</p> <p><i>Angabe zu Empfehlungen/Empfehlungsgraden</i></p> <p>Keine ausreichende Evidenz zu Empfehlungen von Ultraschall anstelle von Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
Services Task Force recommendation. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-1, Evidence Synthesis Number 124, 2016	routinemäßigen mammographischen Brustkrebscreenings gegenüber anderen Screeningverfahren (auch Ultraschall)				
<p>USPSTF: US Preventive Services Task Force (USPSTF) b</p> <p>Melnikow J, 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</p> <p>Melnikow J, et al. Adjunctive screening for breast cancer 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 Number 126, 2015</p>	<p><i>Population</i></p> <p>Frauen</p> <p>Alter ≥ 40 Jahre</p> <p>Dichtes Brustgewebe</p> <p>Keine physischen Anzeichen und Symptome für Erkrankungen der Brust</p> <p>Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs</p> <p>Negativer Mammographiebefund</p> <p><i>Intervention</i></p> <p>Ultraschall ergänzend zur Mammographie</p> <p><i>Kontrolle</i></p> <p>Keine weitere Untersuchung</p> <p><i>Endpunkte</i></p> <p>Inzidenz fortgeschrittener</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign</i></p> <p>RCTs, Kohortenstudien</p> <p><i>Einschränkungen bei Studienselektion</i></p> <p>Keine</p>	<p><i>Quellen</i></p> <p>MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CDSR</p> <p><i>Suchzeitraum</i></p> <p>01/2000 bis 07/2015</p> <p><i>Einschränkungen Recherche (Sprache, evtl. weitere)</i></p> <p>Englisch</p> <p><i>Suchstrategie</i></p> <p>Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO</p> <p><i>Selektion</i></p> <p>Mindestens zwei Reviewer unabhängig</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i></p> <p>Kriterien der USPSTF</p> <p>Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion</p>	<p><i>Erfolge eine quantitative Synthese (Metaanalyse).</i></p> <p>Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert</p> <p><i>Angabe zu Empfehlungen/Empfehlungsgraden</i></p> <p>Die Effektivität von Ultraschall ergänzend zur Mammographie bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko mit erhöhter Brustdichte ist unklar</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>Brustkrebsstadien, brustkrebspezifische Mortalität, Schaden durch Diagnose</p> <p>Schlüsselfrage 3: Effektivität ergänzender Screeningverfahren (einschließlich Ultraschall) im Falle negativer Mammographiebefunde bei Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes</p> <p>Schlüsselfrage 4: Schaden ergänzender Screeningverfahren (einschließlich Ultraschall) im Falle negativer Mammographiebefunde bei Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes</p>				
<p><i>Gartlehner G, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at</i></p>	<p><i>Population</i></p> <p>Frauen</p> <p>Alter 40-75 Jahre</p> <p>Durchschnittliches Risiko oder erhöhte Dichte des Brustgewebes</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign</i></p> <p>RCTs, prospektive nicht-randomisierte Studien</p>	<p><i>Quellen</i></p> <p>MEDLINE, EMBASE</p> <p><i>Suchzeitraum</i></p> <p>01/200 bis 07/2015</p> <p><i>Einschränkungen Recherche</i></p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i></p> <p>Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung</p>	<p><i>Erfolge eine quantitative Synthese</i></p> <p>Keine relevanten Studien zum Nutzen oder Schaden identifiziert</p> <p><i>Angabe zu Empfehlungen/Empfehlungsgraden</i></p> <p>Keine hochwertige Evidenz</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p><i>average risk. Cochrane Database Syst Rev, 2013; 4: Cd009632</i></p>	<p>Kein vorangegangener Brustkrebs</p> <p><i>Intervention</i></p> <p>Ultraschall ergänzend zur Mammographie</p> <p><i>Kontrolle</i></p> <p>Mammographie alleine</p> <p><i>Endpunkte</i></p> <p>Mortalität, Brustkrebsmortalität, Detektionsrate invasiver Tumore, Größe der Tumore bei Diagnose, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Biopsierate, andere Schäden (z. B. negative psychische Folgen)</p> <p>Bewertung der Effektivität der Kombination von Ultraschall und Mammographie im Vergleich zu Mammographie alleine zum Screening auf Brustkrebs bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko</p>	<p><i>Einschränkungen bei Studienselektion</i></p> <p>nicht-randomisierte Studien nur Studien mit mindestens 500 Patienten und niedrigem Verzerrungsrisiko</p>	<p>Keine <i>Suchstrategie</i></p> <p>Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO</p> <p><i>Selektion</i></p> <p>Zwei Reviewer unabhängig</p>	<p>durch Diskussion</p>	<p>verfügbar, die den Einsatz von Ultraschall ergänzend zur Mammographie rechtfertigt.</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p><i>Health Quality Ontario (HQO). Ultrasound as an adjunct to mammography for breast cancer screening: a Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser, 2016; 16 (5)</i></p>	<p><i>Population</i> Frauen Alter 50 Jahre Durchschnittliches Brustkrebsrisiko, einschließlich Frauen mit hoher Dichte des Brustgewebes ohne andere Risikofaktoren Asymptomatisch <i>Intervention</i> Ultraschall ergänzend zur Mammographie (simultan oder zeitversetzt) <i>Kontrolle</i> Nur Mammographie <i>Endpunkte</i> Mortalität, brustkrebsspezifische Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Screening bedingte Schäden Frage 1: Bewertung der Effektivität und Schäden von Ultraschall ergänzend</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign</i> RCT, prospektive vergleichende Studien <i>Sprache</i> Englisch</p>	<p><i>Quellen</i> MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews <i>Suchzeitraum</i> 01/1998 bis 06/2015 <i>Einschränkungen Recherche</i> Keine <i>Suchstrategie</i> Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO <i>Selektion</i> Abstract eine Reviewer, Volltexte unklar</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i> Nicht anwendbar (keine Studie identifiziert) <i>Angabe ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung</i> Nicht anwendbar (keine Studie identifiziert)</p>	<p><i>Erfolge eine quantitative Synthese (Metaanalyse).</i> Keine relevanten Studien identifiziert <i>Angabe zu Empfehlungen/Empfehlungsgraden</i> Auf Grund der fehlenden Evidenz ist der Nutzen eines ergänzenden Ultraschallscreenings unklar</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	zur Mammographie im Vergleich zur Mammographie alleine, für Frauen mit durchschnittlichem Risiko				
<p><i>Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Appropriate imaging for breast cancer screening in special populations. 2014</i></p>	<p><i>Population</i> Frauen Alter 40 bis 74 Jahre Spezielle Populationen (einschließlich Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes) Negativer Mammographiebefund <i>Intervention</i> Ultraschall als ergänzendes Screening <i>Kontrolle</i> Computergestützte Mammographie <i>Endpunkte</i> Mortalität, Brustkrebsmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schäden Frage 2: Bewertung von</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign</i> RCT, vergleichende Studien <i>Einschränkungen bei Studienselektion</i> Keine</p>	<p><i>Quellen</i> MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CDSR, HTA-Database, DARE <i>Suchzeitraum</i> 01/1990 bis 11/2014 <i>Einschränkungen Recherche</i> Sprache: Englisch <i>Suchstrategie</i> Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO <i>Selektion (Angabe ob 1 oder mehrere Reviewer)</i> Unklar</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i> Kriterien der USPSTF <i>Angabe, ob 1 oder mehrere Bewerter, Konsensusfindung</i> Nicht anwendbar</p>	<p><i>Erfolge eine quantitative Synthese</i> Keine für diesen Bericht relevanten Studien identifiziert (ausschließlich Studien an Frauen mit hohem Risiko) <i>Angabe zu Empfehlungen/Empfehlungsgraden</i> -</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung/PICO	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>ergänzenden bildgebenden Verfahren (einschließlich Ultraschall) bei negativen Mammographiebefunden für Frauen mit erhöhter Dichte des Brustgewebes bzgl. Mortalität, Detektionsraten, gesundheitsbezogener Lebensqualität und anderen Endpunkten</p> <p>Frage 3: Schäden durch den Einsatz zusätzlicher bildgebender Verfahren, z. B. unnötige Biopsien</p>				

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	Cochrane	HQO	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.

Ergänzend zu den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde eine potentiell relevante RCT identifiziert. Diese betrachtet zwar eine relevante Altersgruppe (Frauen zwischen 40 und 49) jedoch einen, für diese Population (Population 1) aufgrund der Altersgrenzen für die im Rahmen des Früherkennungsprogramms durchgeführte Mammographie für die Versorgung in Deutschland nicht relevanten Vergleich (Ultraschall kombiniert mit Mammographie gegenüber ausschließlich mammographie-basiertem Screening).

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurden folgende Quellen genutzt:

- SR 1:
 - Referenz 1: 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.*
 - Referenz 2: 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.*
 - Reference 3: 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, 2016.*
- SR 2:
 - 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.*
 - Melnikow, J., Fenton, J.J., Whitlock, E.P., Miglioretti, D.L., Weyrich, M.S., Thompson, J.H., Shah, K. *Adjunctive screening for breast cancer 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 Number 126, 2015.*
- SR 3:
 - Gartlehner, G., Thaler, K., Chapman, A., Kaminski-Hartenthaler, A., Berzaczy, D., Van Noord, M.G., Helbich, T.H. *Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev, 2013; 4: Cd009632.*
 - HTA 1: Health Quality Ontario. *Ultrasound as an adjunct to mammography for breast cancer screening: a Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser, 2016; 16 (5).*

- HTA 2: Institute for Clinical and Economic Review. *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 Mammasonographie (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.

Für die Population, bei der ein Screening mittels Mammasonographie als Alternative zur konventionellen Mammographie durchgeführt wird, muss die Strahlenbelastung durch eine Mammographie betrachtet werden. In einem Bericht der Strahlenschutzkommission [25] 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 [25].

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 Mammasonographie abgeleitet.

6 Diskussion

Es wurden von den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten keine vergleichenden Studien, die den Nutzen oder Schaden einer Ultraschall-Untersuchung im Vergleich oder ergänzend zur Mammographie zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko untersuchen, identifiziert [7, 10, 11, 13, 14, 15, 16]. Es wurden weiterhin keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten RCTs für den Zeitraum, der von der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit nicht abgedeckt war, identifiziert.

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. Ultraschall bzw. Mammographie + Ultraschall vs. Mammographie allein abgewogen werden. In der ausgeschlossenen RCT, zum simultanen Screening mit Mammographie und Ultraschall (bei negativen Mammographiebefunden) im Vergleich zur Mammographie allein zeigt sich zwar, dass mehr Tumore im fortgeschrittenen Stadium identifiziert werden, jedoch gleichzeitig die Anzahl an Biopsien erheblich steigt [19]. Allerdings wurde diese RCT mit Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren durchgeführt. Ob sich gleiche Tendenzen auch für eine Population im Alter zwischen 50 und 69 zeigen würden, kann somit nicht abschließend beantwortet werden. Zudem werden in dieser RCT nicht die Brustkrebsmortalität oder Gesamtmortalität erfasst, die als Endpunkte mit höchster Patientenrelevanz einzustufen sind.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien zur diagnostischen Güte. Systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte deuten drauf hin, dass eine ergänzende Ultraschalluntersuchung der Brust, insbesondere bei Frauen mit hoher Dichte des Brustgewebes, die Anzahl an übersehenen Tumoren reduziert. Jedoch erhöht sich auch bei dieser Subgruppe das Risiko unnötiger Folgeuntersuchung auf Grund einer hohen Zahl von falsch positiven Befunden erheblich [2, 17].

Häufig wird die Sonographie gerade jüngeren Frauen als Alternative zur 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 [8]. 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 [4]. 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 [8, 25].

Ebenfalls angeboten wird die Sonographie 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 [6]. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „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 laut Leitlinie 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 [6].

7 Zusammenfassung

7.1 Evidenz zum Nutzen

Für beide betrachtete Populationen liegen keine Daten für die Endpunkte krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Inzidenz fortgeschrittener Stadien, Lebensqualität und Reduktion der Morbidität vor. Daher kann für beide betrachteten Populationen kein Nutzen oder Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zwar kann durch den Ersatz der Mammographie durch Ultraschall das Risiko eines Strahlenschadens verringert werden. Da jedoch zu erwarten ist, dass in der Regel allenfalls einzelne Untersuchungen ersetzt werden, wird hieraus kein Nutzen abgeleitet.

7.2 Evidenz zum Schaden

Entsprechend der unterschiedlichen Situationen, in denen die Mammasonographie 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 Ultraschall bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko.

Allerdings 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 in einem Alter, in der sie am Früherkennungsprogramm teilnehmen könnte und eine Mammographie erhalten würde.

- a) Die Frau erhält die Mammasonographie ergänzend zur Mammographie (simultan oder im Intervall zwischen der 2-jährigen Mammographie), d. h. Teilnahme am Früherkennungsprogramm + Ultraschall (ohne dass ein Befund vorliegt, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung impliziert).

Es besteht keine Evidenz aus Studien zu dieser Indikation für einen direkten Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels Ultraschall bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko.

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 Mammasonographie anstatt einer Mammographie, d. h. keine Teilnahme am Früherkennungsprogramm, aber Ultraschall (ohne dass ein Befund vorliegt, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung impliziert).

Es besteht keine Evidenz aus Studien zu dieser Indikation für einen direkten Schaden der Brustkrebsfrüherkennung mittels Ultraschall bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko.

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, 18, 23]. Eine Synopse der fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 3 dargestellt. In allen Leitlinien wird bei älteren Frauen ohne erhöhtes Risiko ein Mammographiescreening 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, Magnetresonanztomographie 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, KM-Magnetresonanztomographie, 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“.

Tabelle 3: aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
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	Deutschland	Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität. 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. 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.

Leitlinie	Land	Empfehlung
Siu, A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>Ann Intern Med</i> , 2016; 164 (4): 279-296	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, K.C., Fontham, E.T.H., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J.S., Tina Shih, Y.C., Walter, L.C., Church, T.R., Flowers, C.R., Lamonte, S.J., Wolf, A.M.D., Desantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R.A., Brawley, O.W., Wender, R. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society. <i>J Am Med Assoc</i> , 2015; 314 (15): 1599-1614	USA	Keine Empfehlung zur Mammasonographie

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 Ultraschall 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 Ultraschall 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

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

	Keine Hinweise auf Nutzen <i>Hauptargumente Nutzen:</i> <i>Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor</i>	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden <i>Hauptargumente Schaden:</i> <i>Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden <i>(Indirekte Schäden durch zusätzliche Früherkennung durch falsch positive/falsch negative Befunde, Überdiagnosen und Übertherapien)</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

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

	Keine Hinweise auf Nutzen <i>Hauptargumente Nutzen: Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor</i>	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden <i>Hauptargumente Schaden: Es liegen keine Daten aus vergleichenden Studien vor</i>	unklar	tendenziell positiv	positiv
Hinweise auf Schaden	tendenziell negativ	unklar	tendenziell positiv
Belege für Schaden	negativ	tendenziell negativ	unklar

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Ultraschall zur Früherkennung von Brustkrebs“ als „unklar“.

10 Literaturverzeichnis

- [1] Autier, P., Boniol, M., Koechlin, A., Pizot, C., Boniol, M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *Br Med J*, 2017; 359: j5224
- [2] Bowles, D., Quinton, A. The use of ultrasound in breast cancer screening of asymptomatic women with dense breast tissue: a narrative review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 2016; 47 (3): s21-s28
- [3] 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. *N Engl J Med*, 2007; 356 (3): 227-236
- [4] Bundesamt Für Strahlenschutz. Ionisierende Strahlung. Wie wirkt Strahlung? letzter Zugriff: 26.03.2018, <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung.html>. 2018
- [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 3.0, 2012
- [6] 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
- [7] Gartlehner, G., Thaler, K., Chapman, A., Kaminski-Hartenthaler, A., Berzaczy, D., Van Noord, M.G., Helbich, T.H. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 4: Cd009632
- [8] 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
- [9] 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
- [10] Health Quality Ontario Ultrasound as an adjunct to mammography for breast cancer screening: a Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2016; 16 (5)
- [11] 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](https://www.hca.wa.gov/assets/program/breast_imaging_draft_rpt_comments_response_121014[1].pdf). 2014
- [12] Krebsinformationsdienst. Brustkrebs beim Mann. Deutsches Krebsforschungszentrum, letzter Zugriff: 12.03.2018, <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs-mann/>. 2018
- [13] 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

- [14] 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, 2016
- [15] 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
- [16] 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
- [17] Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., Weinbrenner, S., Albert, U.S. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, 2009; 9: 335
- [18] Oeffinger, K.C., Fontham, E.T.H., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J.S., Tina Shih, Y.C., Walter, L.C., Church, T.R., Flowers, C.R., Lamonte, S.J., Wolf, A.M.D., Desantis, C., Lortet-Tieulent, J., Andrews, K., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Smith, R.A., Brawley, O.W., Wender, R. 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
- [19] Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y.F., Shiono, Y.N., Saito, H., Kuriyama, S., Tohno, E., Endo, T., Fukao, A., Tsuji, I., Yamaguchi, T., Ohashi, Y., Fukuda, M., Ishida, T. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016; 387 (10016): 341-348
- [20] Robert Koch Institut. Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 25, 2005
- [21] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Ausgabe 10, 2015
- [22] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2104. 11. Ausgabe, 2017
- [23] Siu, A.L. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2016; 164 (4): 279-296
- [24] Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen. letzter Zugriff: 01.02.2017, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>. 2015
- [25] 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
- [26] 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
- [27] Zok, K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis: Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten. *WIdOmonitor*, 2015; 12 (1)

Anhang: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

1. Berg, W.A., Blume, J.D., Cormack, J.B., Mendelson, E.B., Lehrer, D., Bohm-Velez, M., Pisano, E.D., Jong, R.A., Evans, W.P., Morton, M.J., Mahoney, M.C., Larsen, L.H., Barr, R.G., Farria, D.M., Marques, H.S., Boparai, K. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *J Am Med Assoc*, 2008; 299 (18): 2151-2163
2. Berg, W.A., Zhang, Z., Lehrer, D., Jong, R.A., Pisano, E.D., Barr, R.G., Bohm-Velez, M., Mahoney, M.C., Evans, W.P., Iii, Larsen, L.H., Morton, M.J., Mendelson, E.B., Farria, D.M., Cormack, J.B., Marques, H.S., Adams, A., Yeh, N.M., Gabrielli, G. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*, 2012; 307 (13): 1394-1404
3. Elmore, J.G., Armstrong, K., Lehman, C.D., Fletcher, S.W. Screening for breast cancer. *Jama*, 2005; 293 (10): 1245-1256
4. Liufu V, Hiller J. Breast cancer diagnosis using ultrasound elasticity imaging. *Health Technology Assessment Database*. 2008; 4
5. Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., Weinbrenner, S., Albert, U.S. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, 2009; 9: 335
6. Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y.F., Shiono, Y.N., Saito, H., Kuriyama, S., Tohno, E., Endo, T., Fukao, A., Tsuji, I., Yamaguchi, T., Ohashi, Y., Fukuda, M., Ishida, T. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016; 387 (10016): 341-348
7. Ravert, P.K., Huffaker, C. Breast cancer screening in women: An integrative literature review. *J Am Acad Nurse Pract*, 2010; 22 (12): 668-673