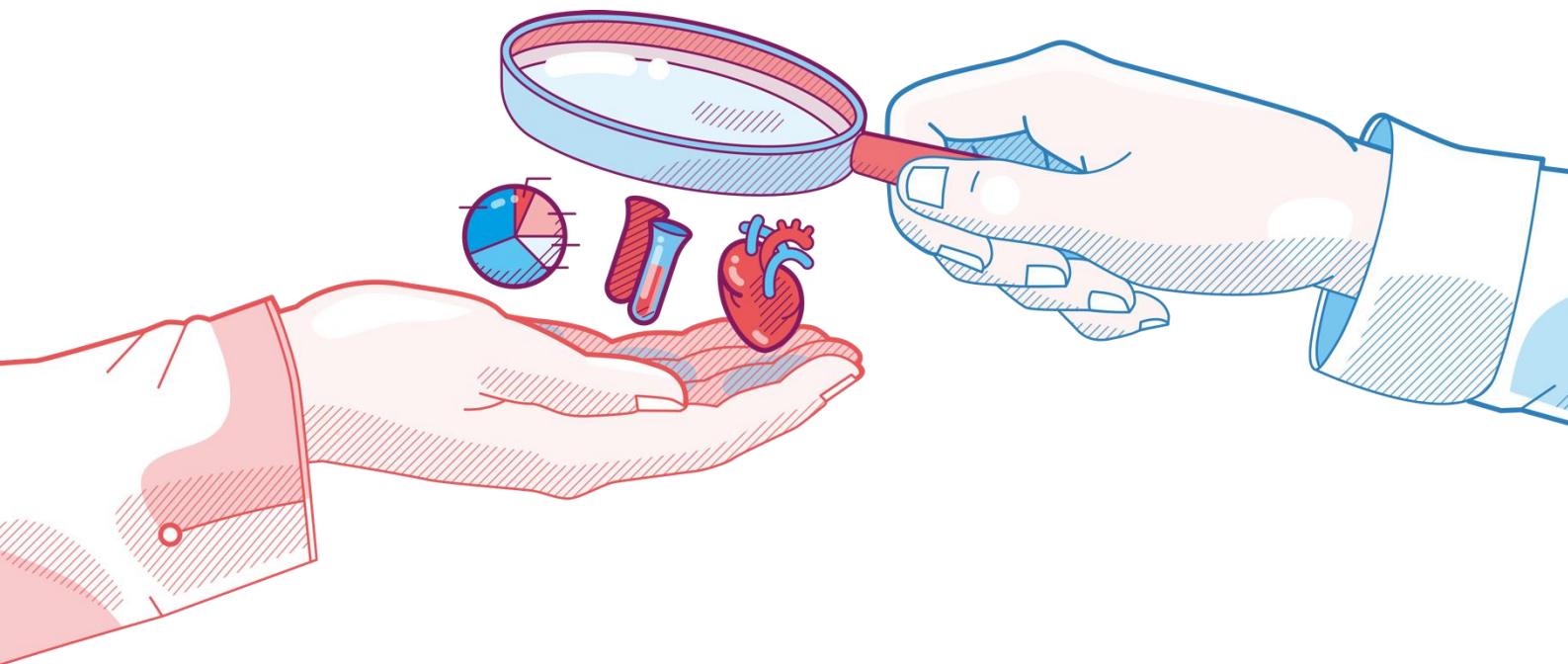


EVIDENZBERICHT

Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung



Autorinnen

Dr. Marion Danner

Dr. Anne Rummer

DARUM Marion Danner & Anne Rummer GbR, Köln

Recherche

Corina Preuß

Medizinischer Dienst Bund, Essen

Reviewer

Dr. Stefan Lange

Medizinischer Dienst Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2025

Herausgeber



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: <https://www.md-bund.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Hintergrund.....	8
1.1 Erkrankung	8
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Rationale für die IGeL	11
1.4 Beschreibung der IGeL.....	12
1.5 Kosten	12
1.6 Projekthistorie	13
2 Methoden	13
2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens	13
2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien	14
2.3 Recherche	16
2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien.....	17
2.5 Datenextraktion und -synthese	18
2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien.....	18
2.7 Erstellung des Fazits.....	19
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Ergebnisse der Recherchen.....	19
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	22
3.2.1 Relevante systematische Übersichtsarbeiten.....	22
3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten	30
3.2.3 Auswahl eines Leitreviews	31
3.2.4 Relevante Primärstudien.....	32
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	35
4 Zusammenfassung.....	39
4.1 Evidenz zu Nutzen und Schaden	40
5 Empfehlungen aktueller Leitlinien	40
6 Diskussion	42

7 Fazit	45
8 Literaturverzeichnis.....	46
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur.....	50
Anhang 2: Recherchestrategien.....	51
Anhang 3: Auswahlprozess Leitreview	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: SÜ/HTA.....	20
Abbildung 2:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Brustdichte nach BI-RADS	9
Tabelle 2:	Brustkrebs-Erkrankungsrisiko nach Risikofaktoren	9
Tabelle 3:	Altersspezifisches Erkrankungs- und Sterberisiko bei Frauen	10
Tabelle 4:	Kostenübersicht der IGeL.....	13
Tabelle 5:	Einschlusskriterien für den Selektionsprozess.....	16
Tabelle 6:	Charakteristika der potenziellen Leitreviews	23
Tabelle 7:	Studienpool der relevanten systematischen Übersichtsarbeiten	27
Tabelle 8:	AMSTAR 2 Bewertung der potenziellen Leitreviews	30
Tabelle 9:	Charakteristika der relevanten Einzelstudie, J-START-Studie (RCT)	33
Tabelle 10:	Verzerrungspotential für Endpunkte in J-START gemäß Glechner et al. 2023	34
Tabelle 11:	Ergebnisübersicht Intervention (Mammografie + Ultraschall) vs. Kontrolle (Mammografie).....	36
Tabelle 12:	Aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	40
Tabelle 13:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -alphabetisch

ACR	American College of Radiology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR-2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA	Breast Cancer Gene, Brustkrebsgen
CT	Controlled Trial, kontrollierte Studie
E	Einschlusskriterium
EG	Empfehlungsgrad
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J-START	Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NRSI	Non-randomized Study of Intervention, nicht-randomisierte Interventionsstudien
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PICO	Patienten, Intervention, Kontrolle, Outcome
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RoB	Risk of Bias
RoB2-Tool	revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials
ROBINS	Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
RKI	Robert Koch-Institut
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit/Systematische Übersicht
USPSTF	United States Preventive Services Task-Force

1 Hintergrund

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung“.

Der Bericht untersucht die Ultraschall-Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen, bei denen keine Symptome oder Beschwerden vorliegen. Männer werden nicht betrachtet, da Brustkrebs bei Männern eine seltene Erkrankung ist und eine Brustkrebs-Früherkennung für diese Zielgruppe nicht empfohlen wird [1]. Frauen mit nachgewiesenem erhöhtem genetisch/familiär bedingtem Brustkrebs-Risiko, wie zum Beispiel Frauen mit der Mutation eines BRCA-1 oder BRCA-2 Risikogens (BRCA, Breast Cancer Gene, Deutsch: Brustkrebs-Gen), werden vorliegend ebenfalls nicht betrachtet, da für diese Frauen eine intensivierete Früherkennung mit jährlichen Tastuntersuchungen, Mammografie und/oder Ultraschall von dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten und in der Regel durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattet wird [2,3]. Etwa 45 % bis 65 % aller Frauen mit solchen Genveränderungen erkranken vor ihrem 70. Lebensjahr an Brustkrebs [4]. Ferner werden Frauen mit einer Brustkrebs-Vorerkrankung nicht betrachtet, da für diese ebenfalls abweichende Empfehlungen bezüglich einer regelhaften bildgebenden Diagnostik im Rahmen der Nachsorge und Langzeitbetreuung gelten [1].

In Deutschland gehören zu den Frauen, die eine Ultraschall-Untersuchung zur Früherkennung als IGeL in Anspruch nehmen, 3 Gruppen:

- 1) Frauen jünger als 50 oder älter als 75 Jahre, für die keine Früherkennung mittels Mammografie empfohlen ist/über die GKV erstattet wird und für die kein Befund vorliegt, der eine Ultraschall-Untersuchung als Kassenleistung begründet (positiver Tastbefund oder auffällige Mammografie)
- 2) Frauen zwischen 50 und 75 Jahren, die eine Ultraschall-Untersuchung der Brust ergänzend zur gesetzlich erstatteten Mammografie-Früherkennung in Anspruch nehmen möchten und für die kein Befund vorliegt, der eine Ultraschalluntersuchung als Kassenleistung begründet (positiver Tastbefund oder auffällige Mammografie)
- 3) Frauen zwischen 50 und 75 Jahren, die eine Ultraschall-Untersuchung der Brust anstatt der gesetzlich erstatteten Mammografie-Früherkennung in Anspruch nehmen möchten und für die kein Befund vorliegt, der eine Ultraschall-Untersuchung als Kassenleistung begründet (positiver Tastbefund oder auffällige Mammografie)

1.1 Erkrankung

Brustkrebs entsteht, wenn sich die genetischen Informationen von Zellen in der Brustdrüse so verändern, dass sie sich unkontrolliert zu teilen beginnen [5,6]. Es kommt zu Gewebsveränderungen, die sich als Knoten oder Wucherungen in der Brust zeigen können. Wie und warum es zu solchen Zellteilungen und mehr oder weniger invasiven Veränderungen in der Brustdrüse kommt, kann von verschiedenen Faktoren abhängen. Zu den wichtigsten nicht veränderlichen Risikofaktoren für Brustkrebs gehören ein höheres Alter, ein erhöhtes familiäres oder genetisch bedingtes Risiko und hormonelle Veränderungen [1,7,8]. Auch ein dichtes Brustdrüsengewebe (hohe Brustdichte) kann ein Risikofaktor für Brustkrebs sein [1,5,9]. Eine hohe Brustdichte liegt vor, wenn die Brust mehr Drüsen- und Bindegewebe als Fettgewebe aufweist oder wenn sie fast vollständig aus Drüsen- und

Bindegewebe besteht. Bei Vorliegen einer hohen Brustdichte ist es schwieriger, bei einer Mammografie im Röntgenbild Brustkrebs zu entdecken [10,11]. Basierend auf der Einteilung des „Breast Imaging-Reporting and Data System“ (BI-RADS) des American College of Radiology (ACR) kann die Brustdichte und die hierdurch veränderte Sensitivität der Mammografie wie folgt eingeteilt werden [10]:

Tabelle 1: Einteilung der Brustdichte nach BI-RADS

Kategorie	Beschreibung
A	Die Brüste bestehen nahezu gänzlich aus Fett (Brustdichte < 25 %; Sensitivität der Mammografie bei 81% - 93%).
B	Die Brüste bestehen aus Fett mit eingestreuten Gebieten aus Fasern und Drüsengewebe (Brustdichte 25 % - 50 %; Sensitivität der Mammografie etwa bei 84 % - 90 %).
C	Die Brüste sind inhomogen dicht, mit mehr Fasern- und Drüsen- als Fettgewebe (Brustdichte 50 % - 75 %; Sensitivität der Mammografie etwa bei 69 % - 81 %, bestimmte kleinere Veränderungen nicht erkennbar/verdeckt).
D	Die Brüste sind extrem dicht (Brustdichte > 75 %; Sensitivität der Mammografie etwa bei 51 % - 74 % - geringste Sensitivität).

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren einer Brustkrebs-Erkrankung gehören Übergewicht und Bewegungsmangel in oder nach den Wechseljahren, Alkoholkonsum und, in geringerem Maß, das Rauchen [7]. Insgesamt scheinen diese Risikofaktoren im Vergleich zu den nicht veränderlichen aber eine eher geringere Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs zu spielen [5].

Wie hoch das Brustkrebs-Risiko einer Frau im Einzelfall ist, hängt insbesondere von der Kombination und der Ausprägung der verschiedenen Risikofaktoren ab. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gibt zur Verdeutlichung auf seiner Internet-Seite gesundheitsinformation.de Fallbeispiele, die das sich verändernde Brustkrebsrisiko am Beispiel einer 50jährigen Frau aufzeigen [5]. Ausgegangen wird von 1.000 50jährigen Frauen, von denen im Durchschnitt etwa 25 in den nächsten 10 Jahren an Brustkrebs erkranken (vgl. auch Tabelle 3).

Tabelle 2: Brustkrebs-Erkrankungsrisiko nach Risikofaktoren

Risikofaktoren	Erkrankungsrisiko
sehr geringe Brustdichte und keine weiteren bedeutenden Risikofaktoren	10 von 1.000 Frauen
hohe Brustdichte (Kategorie C) und familiäre Vorgeschichte (Mutter mit Brustkrebs)	34 von 1.000 Frauen
Auffälligkeiten der Brust, die schon einmal Anlass für eine Gewebeuntersuchung waren, sehr hohe Brustdichte (Kategorie D) und familiäre Vorgeschichte (Mutter mit Brustkrebs)	72 von 1.000

Brustkrebs in einem frühen Stadium verursacht meist keine Beschwerden. Wenn eine Frau aber zum Beispiel einen kleinen Knoten in ihrer Brust oder Achselhöhle ertastet oder wenn sich die eigene Brust oder die Brustwarze verändern – sich zum Beispiel die Brustwarze nach innen zieht oder Flüssigkeit austritt – kann eine solche Veränderung auf eine Brustkrebs-Erkrankung hinweisen und sollte durch eine Ärztin oder einen Arzt abgeklärt werden [5,6]. Auch Früherkennungsmaßnahmen, wie die Tastuntersuchung oder Mammografie können helfen, Brustkrebs früh zu entdecken.

Die Heilungschancen für Brustkrebs im frühen Stadium sind gut. Meist erfolgt zunächst eine Operation, bei der der Tumor und das umliegende Gewebe entfernt werden. Ergänzende Behandlungsmöglichkeiten können Bestrahlung, Hormon-, Antikörper- und Chemotherapie sein, je nach Brustkrebsart und Stadium der Erkrankung. Fortgeschrittene Erkrankungen erfordern eine umfassendere und länger andauernde Behandlung.

1.2 Epidemiologie

Mit etwa 74.500 Neuerkrankungen im Jahr 2022 ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [12]. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkranken etwa 125 von 1.000 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [12,13]. Zusätzlich wird bei mehr als 6.000 Frauen jährlich ein in-situ-Tumor diagnostiziert [13]. Ein in-situ-Tumor ist eine lokal begrenzte, nicht-invasive Tumorform. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein solcher in-situ-Tumor zu einer Brustkrebs-Erkrankung entwickelt, ist jedoch höher als bei Vorliegen unauffälligen Brustgewebes.

Das Erkrankungs- und Sterberisiko durch Brustkrebs bezogen auf die nächsten 10 Jahre steigt mit dem Alter, wie die folgende Tabelle 3 zeigt (ICD-10 C50, basierend auf Daten aus dem Jahr 2019) [12].

Tabelle 3: Altersspezifisches Erkrankungs- und Sterberisiko bei Frauen

Alter der Frau	Erkrankungsrisiko in den nächsten 10 Jahren	Sterberisiko in den nächsten 10 Jahren
35	10 von 1.000 Frauen	1 von 1.000
45	22 von 1.000 Frauen	2 von 1.000
55	28 von 1.000 Frauen	4 von 1.000
65	34 von 1.000 Frauen	8 von 1.000
75	36 von 1.000 Frauen	13 von 1.000

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Brustkrebs liegt nach Daten des Zentrums für Registerdaten beim Robert Koch-Institut (RKI) aus dem Jahr 2022 bei etwa 88 %, die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 83 % [12]. Die relative Überlebensrate vergleicht das Überleben von erkrankten Personen im definierten Zeitraum mit dem Überleben in der Allgemeinbevölkerung. Liegt die relative Überlebensrate unter 100 % bedeutet dies, dass die betroffene Gruppe eine höhere Sterblichkeit als die Allgemeinbevölkerung aufweist.

Die Neuerkrankungsraten stiegen nach Einführung des Mammografie-Screening-Programms zwischen 2005 und 2009 in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren zunächst deutlich an [12]. Dieser Anstieg war zu erwarten, da durch das Screening-Programm mehr Brustkrebs-Erkrankungen in unterschiedlichen Stadien festgestellt wurden. In den Folgejahren ab 2010 gingen die Neuerkrankungsraten langsam zurück und liegen derzeit geringer als vor Einführung des Mammografie-Screening-Programms. Besonders die Entdeckung fortgeschrittener Tumore nahm ab. Seit Ende der 1990er Jahre gehen die Sterberaten an Brustkrebs kontinuierlich zurück, in den letzten 10 Jahren am stärksten bei Frauen zwischen 60 und 69 Jahren [12,13].

1.3 Rationale für die IGeL

In Deutschland werden verschiedene Maßnahmen zur Brustkrebs-Früherkennung angeboten. Ab dem Alter von 30 Jahren haben alle gesetzlich versicherten Frauen Anspruch auf eine von der GKV erstattete jährliche Tastuntersuchung der Brust einschließlich der regionären Lymphknoten und Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung [14]. Frauen zwischen 50 Jahren und 75 Jahren haben darüber hinaus alle zwei Jahre Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung mittels Mammografie [14,15]. Teil des bundesweiten Mammografie-Screening-Programms ist eine Entscheidungshilfe, die über Nutzen und Schaden einer regelhaft in Anspruch genommenen Mammografie durch die anspruchsberechtigten Personen aufklärt [16]. Ultraschall-Untersuchungen in Folge eines positiven Tastbefundes oder einer auffälligen Mammografie werden als diagnostische Maßnahme durch die GKV erstattet [14]. Die diagnostische Abklärung von auffälligen Befunden ist nicht Gegenstand des vorliegenden Evidenzberichtes, da es sich hierbei nicht um Früherkennungsuntersuchungen handelt.

Abgesehen von den durch die GKV erstatteten Maßnahmen können Frauen verschiedene weitere Brustkrebs-Früherkennungs-Untersuchungen wie Ultraschall oder Magnetresonanztomografie (MRT) der Brust als IGeL und damit als Selbstzahler wahrnehmen. Laut IGeL-Report 2024 gehörte der Ultraschall der Brust zur Früherkennung von Krebs im Jahr 2023 zu den Top 10 der am häufigsten in Anspruch genommenen IGeL [17]. Mit einer Inanspruchnahme von etwa 1,2 Mio. Personen liegt er auf Platz 6 der Inanspruchnahme. Im Jahr 2023 wurden mit dieser IGeL etwa 61 Mio. Euro umgesetzt. Im Vergleich dazu wurden etwa 143 Mio. Euro mit dem Ultraschall der Gebärmutter und/oder der Eierstöcke umgesetzt, der am häufigsten in Anspruch genommenen IGeL [17].

Die evidenzbasierte S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ aus 2021 (derzeit in Aktualisierung, Aktualisierung für 2025 angekündigt) betont, dass die Evidenz für den Einsatz anderer bildgebender Methoden als Ergänzung zur empfohlenen und GKV-finanzierten Mammografie begrenzt sei. Die Mammografie sei derzeit die einzige Früherkennungs-Methode mit gesicherter Verringerung der Brustkrebsmortalität [1,12,18,19]. Die Mammografie wird in der S3-Leitlinie basierend auf hochwertiger Evidenz (Evidenzniveau 1a) mit höchstem Empfehlungsgrad zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren empfohlen [1]. Für den Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen zur Früherkennung fasst die S3-Leitlinie hingegen basierend auf geringerem Evidenzniveau (Evidenzniveau 3a) zusammen: „Außerhalb der Hochrisiko-Situation erscheint derzeit der Brust-Ultraschall als die für die Ergänzung der Mammografie geeignete Methode. Die Sonografie 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 Mammografie Screening Programm verbunden“ [1]. Die Leitlinie räumt damit insbesondere für Frauen mit großer Brustdichte gewisse Vor-, aber auch Nachteile der Ultraschall-Untersuchung zur Früherkennung als Ergänzung zur Mammografie ein. Unter

anderem weist die Leitlinie zudem auf das Risiko von Überdiagnosen durch zusätzliche Früherkennungs-Untersuchungen hin. Überdiagnose bedeutet vorliegend, dass eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wird, die sich ohne zusätzliche Untersuchung nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden, keine invasive Diagnostik oder nachfolgende Behandlungen ausgelöst hätte.

Die Vorgänger-IGeL-Bewertung aus dem Jahr 2018 zu Nutzen und Schaden von Ultraschall-Untersuchungen anstelle von oder in Ergänzung zur Mammografie kam zu dem Schluss, dass keine Aussagen zu Nutzen und Schaden einer Früherkennung mittels Brust-Ultraschall getroffen werden konnten, da keine Daten aus hochwertigen vergleichenden Studien zu den untersuchten Endpunkten vorlagen [20]. Diese Schlussfolgerung galt auch für Frauen mit großer Brustdichte.

Die Früherkennung mittels Brust-Ultraschall war bislang nicht Gegenstand von Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Aufnahme als Kassenleistung und wird nicht regelhaft erstattet.

1.4 Beschreibung der IGeL

Die Ultraschalluntersuchung der Brust beruht auf dem Einsatz von Schallwellen. Es wird keine ionisierende Strahlung zur Bildgebung eingesetzt wie bei der Mammografie. Für die Bildgebung wird die unterschiedliche Schallleitfähigkeit verschiedener Gewebe genutzt. Der Schallkopf erzeugt und empfängt 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 des Ultraschalls ist begrenzt und kann anhand der gewählten Schallfrequenz variiert werden. Die Intensität der reflektierten Schallwellen wird anhand einer Grauwerteskala bildlich wiedergegeben. Bei der weiblichen Brust, die geringe Schallabsorptionsdifferenzen zeigt, kann mit Hilfe von Ultraschall eine sehr gute Ortsauflösung und die Darstellung auch kleinerer Strukturunterschiede erzielt werden. Hierbei kann auch eine Brust mit dichtem Drüsengewebe, was insbesondere in der Mammografie diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann, untersucht und beurteilt werden (siehe Abschnitt 1.1).

1.5 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 418 (210 Punkte; Ultraschalluntersuchung einer Brustdrüse – gegebenenfalls einschließlich der regionalen Lymphknoten) abgerechnet, was in 2025 (Punktwert: 0,0582873 Euro) einem Preis zwischen 12,24 € (einfacher Satz) und 28,15 € (2,3-facher Satz) entspricht. Optional kann zusätzlich die Ziffer 420 abgerechnet werden (siehe Tabelle 4). In Tabelle 4 ist für jede Ziffer der 1-fache Satz in Euro dargestellt.

Tabelle 4: Kostenübersicht der IGeL

Bezeichnung der GOÄ-Ziffer	GOÄ-Ziffer	Betrag 1-facher Satz (€) ^a
Ultraschalluntersuchung einer Brustdrüse – gegebenenfalls einschließlich der regionalen Lymphknoten	418	12,24
Ultraschalluntersuchung von bis zu drei weiteren Organen im Anschluss an eine der Leistungen nach den Nummern 410 bis 418, je Organ	420	4,66
a: Der sogenannte GOÄ Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen 1,0 und 2,3 liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5-fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden [21].		

1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 20.03.2013 veröffentlicht. Eine Aktualisierung erfolgte 5 Jahre später und wurde am 18.06.2018 veröffentlicht. Die vorliegende Aktualisierung erfolgt im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung.

2 Methoden

2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens

Die Evidenzrecherche und -bewertung im IGeL-Monitor erfolgt in einem gestuften Vorgehen:

In der ersten Stufe wird nach systematischen Übersichtsarbeiten (SÜ) oder Health Technology Assessments (HTA) gesucht. Sollte eine geeignete systematische Übersichtsarbeit oder ein geeigneter HTA-Bericht identifiziert werden, der die Fragestellung bereits behandelt hat, wird diese Publikation als Leitreview herangezogen. Dieser Leitreview bildet die Basis des Evidenzberichtes. Sollten mehrere geeignete systematische Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichte gefunden werden, wird – unter Berücksichtigung von festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 2.4) – die am besten geeignete Publikation als Leitreview ausgewählt. Sollte ein Leitreview nicht die gesamte interessierende Fragestellung abdecken, können auch mehrere Leitreviews ausgewählt werden, die dann jeweils für die einzelnen Teilaspekte der Fragestellung herangezogen werden.

In der zweiten Stufe wird nach weiteren Primärstudien zur interessierenden Fragestellung gesucht. Grundsätzlich erfolgt eine solche Recherche, um Primärstudien zu identifizieren, die nach der Recherche des Leitreviews veröffentlicht wurden. Darüber hinaus erfolgt eine ergänzende Recherche nach Primärstudien, wenn durch ein oder mehrere Leitreviews nicht die gesamte interessierende Fragestellung beantwortet werden kann.

Falls im ersten Schritt keine als Leitreview geeignete Publikation identifiziert wurde, erfolgt die Bewertung auf Basis von Primärstudien, sofern geeignete Primärstudien identifiziert werden können.

Schließlich wird der gesamte zu einer Fragestellung identifizierte Evidenzkörper in Bezug auf die festgelegten Endpunkte zu Nutzen und Schaden betrachtet und wie in Abschnitt 2.7 beschrieben, ein endpunktübergreifendes Fazit gefällt.

Ergänzend wird eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse dargestellt werden, um die IGeL-Bewertung in den fachärztlichen Kontext zu setzen. Die Empfehlungen der Leitlinien fließen nicht mit in die Bewertung ein.

2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und systematischen Übersichtsarbeiten in die Bewertung wurden festgelegt und sind in Tabelle 5 zusammenfassend aufgeführt.

Population

Eingeschlossen werden Studien oder systematische Übersichten von Studien, die bei erwachsenen Frauen aller Altersgruppen durchgeführt wurden, die keine Symptome oder Beschwerden haben und die eine Ultraschall-Untersuchung der Brust zur Krebsfrüherkennung in Anspruch nehmen.

Ausgeschlossen werden Studien und Übersichten von Studien bei Frauen mit erhöhtem genetisch/familiär bedingten Brustkrebs-Risiko sowie Frauen mit vorangegangener Brustkrebs-Erkrankung. Ebenfalls ausgeschlossen werden Studien oder systematische Übersichten von Studien, die ausschließlich Frauen mit einer vorherigen negativen Mammografie einschließen. Grund hierfür ist das Ziel der vorliegenden Untersuchung, Ergebnisse für Frauen zu erhalten, die eine der Früherkennungsuntersuchungen durchlaufen, und nicht für eine bereits durch eine vorangegangene negative Mammografie vorselektierte Population. Bei der Untersuchung einer Gruppe von ausschließlich per Mammografie negativ getesteten Frauen wäre zu erwarten, dass mittels Ultraschall nur noch eine geringere Anzahl von Krebserkrankungen diagnostiziert wird, während die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse steigt, wie verschiedene Untersuchungen nahelegen [22].

Frauen mit großer Brustdichte werden als Subgruppe betrachtet, da diese ein evidenzbasiert erhöhtes Risiko für eine Brustkrebserkrankung haben und die Früherkennung mittels Mammografie eine eingeschränkte Sensitivität aufweist [1,11,20].

Intervention

Eingeschlossen werden Studien oder Übersichten, die die Ultraschall-Untersuchung allein oder in Ergänzung zu den Kontrollinterventionen zur Früherkennung von Brustkrebs untersuchen.

Kontrollintervention

Eingeschlossen werden Studien oder Übersichten, die als Kontrollintervention keine Früherkennung oder eine Früherkennung mittels Tastuntersuchung und/oder Mammografie definieren.

Endpunkte

Für die vorliegende Bewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- brustkrebspezifische Mortalität, Gesamtmortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse/Wirkungen (beispielsweise Biopsien infolge falsch positiver Screening-Befunde), Überdiagnosen

Setting

Da IGeL in der vertragsärztlichen Versorgung angeboten werden, werden Publikationen eingeschlossen, die Interventionen in der ambulanten Versorgung untersuchen oder auf die ambulante Versorgung übertragbar sind.

Studiendesign

Um den Nutzen einer medizinischen Maßnahme zu bewerten, liefern methodisch adäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die vorliegende Fragestellung sind RCT grundsätzlich möglich. Daher werden systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von RCT sowie RCT als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen.

Da sich ein patientenrelevanter Nutzen nicht direkt aus der diagnostischen Güte einer Früherkennungs-Maßnahme ableiten lässt, werden Studien allein zur diagnostischen Güte vorliegend nicht berücksichtigt.

Suchzeitraum

Die letzte Recherche der Vorgänger IGeL-Bewertung zum Thema „Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung“ erfolgte im Dezember 2017. Die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten umfasst daher den Zeitraum von Dezember 2017 bis heute. Die Suche nach Primärstudien erfolgt basierend auf der letzten Recherche des Leitreviews.

Sprache

Deutsch und Englisch

Publikationstyp

Vollpublikation; Vollpublikation verfügbar; keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation.

Qualität systematischer Übersichtsarbeiten:

Es werden systematische Übersichten eingeschlossen, die eine moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2 aufweisen.

Es werden RCT eingeschlossen, die Ergebnisse zu Endpunkten berichten, die auf mindestens 70 % der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmenden basieren. Werden weniger Patientinnen in der Analyse berücksichtigt, erscheint das Verzerrungspotential als zu groß, sodass die Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig sind.

Tabelle 5: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlusskriterien	Erläuterung
E1: Population	Erwachsene asymptomatische Frauen aller Altersgruppen, die eine Früherkennungs-Untersuchung der Brust in Anspruch nehmen. Ausgeschlossen sind Frauen mit erhöhtem genetisch/familiär bedingten Brustkrebs-Risiko sowie Frauen mit vorangegangener Brustkrebs-Erkrankung
E2: Intervention	(alleiniger oder ergänzender) Ultraschall der Brust zur Früherkennung von Brustkrebs
E3: Kontroll-Intervention	keine Früherkennungs-Untersuchung, Mammografie und/oder Tastuntersuchung
E4: Endpunkte	krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse/Wirkungen, Überdiagnosen
E5: Setting	ambulante Versorgung
E6: Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien ▪ randomisierte kontrollierte Studien
E7: Suchzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichten: ab 12/2017 bis heute ▪ RCT: basierend auf letztem Recherchedatum des Leitreviews
E8: Sprache	Deutsch oder Englisch
E9: Publikationstyp	Vollpublikation, keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E10: Qualitätsbewertung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematische Übersichten: moderate oder hohe Qualität nach AMSTAR 2 ▪ RCT: Auswertungen für mindestens einen Endpunkt beruht auf 70% der in der Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer

2.3 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments erfolgte am 15. und 16.01.2025.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 29.01.2025.

Folgende Informationsquellen wurden für die Recherche genutzt:

Für systematischen Übersichtsarbeiten

Medline via Pubmed und Epistemonikos

Für Primärstudien

Medline via Pubmed

Weitere Informationsquelle für systematische Übersichten und Primärstudien:

Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die Rechercheprotokolle sind in Anhang 2 dargestellt.

2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte im Titel-/ Abstract-Screening durch zwei Personen unabhängig voneinander. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Das Volltextscreening erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat den Ein- und Ausschluss der systematischen Übersichten in Kenntnis der Entscheidungen des ersten Reviewers geprüft. Im Fall abweichender Einschätzungen wurde Einigung durch Konsens erzielt. Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten systematischen Übersichtsarbeiten einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR) unterzogen. Die AMSTAR-Bewertung erfolgte durch eine Person, eine zweite Person hat geprüft. AMSTAR ist ein Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionsstudien, die auf Basis von RCT oder nicht-randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (NRSI) erstellt wurden. Das Tool besteht aus 16 Fragen, die in einer Checkliste abgefragt werden. Dabei sind für alle Fragen die Antwortoptionen ja/nein möglich, für einige Fragen darüber hinaus „teilweise ja“ („partial yes“) oder „keine Meta-Analysen durchgeführt“ („no meta-analysis conducted“). Durch die Bewertung kann das Vertrauen in die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten abgeleitet werden. Das Vertrauen kann dabei entweder als „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „kritisch niedrig“ eingestuft werden.

Shea et al. 2017 [23] schlagen die AMSTAR-2-Fragen 2, 4, 7, 9, 11, 13 und 15 als sogenannte kritische Fragen vor. Bei Beantwortung einer dieser Fragen mit „nein“ wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „niedrig“ herabgestuft. Bei Beantwortung von zwei oder mehr dieser Fragen mit „nein“ wird das Vertrauen in die Ergebnisse auf „kritisch niedrig“ herabgestuft.

Zur Festlegung des Leitreviews wurden folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Übereinstimmung der Fragestellung
- Umfang des Studienpools
- methodische Qualität
- Aktualität

Der ausführliche Auswahlprozess ist in Anhang 3 dargestellt.

Um die Aussagesicherheit von RCT einschätzen zu können, wurde das Verzerrungspotential endpunktspezifisch bewertet. Dazu wurde das revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2-Tool) verwendet, das für jeden Endpunkt von Interesse eine Einschätzung zum Verzerrungsrisiko in fünf verschiedenen Domänen (Randomisierungs-Prozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten) sowie eine Gesamteinschätzung zum Verzerrungsrisiko des jeweiligen Endpunkts vorsieht. Als Bewertungsoptionen stehen der begutachtenden Person im RoB 2-Tool die Einschätzungen niedriges Verzerrungspotential, Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials sowie hohes Verzerrungspotential zur Verfügung [24,25].

2.5 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion erfolgte durch eine Person in standardisierte Tabellen, eine 2. Person hat die Extraktion anhand der Volltexte geprüft. Die Ergebnisse wurden je Endpunkt, Zielgruppe und Zeitpunkt tabellarisch beschrieben. Lagen Bewertungen zur Qualität der Evidenz zu Ergebnissen des Leitreviews vor, die mittels der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) erstellt wurden, wurden diese mit aufgeführt [26]. Die möglichen Abstufungen lauten: hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig.

Da nur ein RCT für die Auswertungen vorlag, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Bei statistisch signifikanten Studienergebnissen wurde die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Bei Responder-Analysen mit adäquatem Responsekriterium wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Bei anderen binären Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung der klinischen Relevanz.

Die aus dem Leitreview extrahierten Zahlenwerte und Berechnungen wurden durch eine zweite Person überprüft.

Auf Basis der Effektrichtung, statistischen Signifikanz sowie Relevanz der Ergebnisse wurden die Ergebnisse schließlich wie folgt zusammengefasst (für die Therapie gegenüber dem jeweiligen Vergleich):

- Vorteil: statistisch signifikanter positiver Effekt, Relevanz gegeben
- Nachteil: statistisch signifikanter negativer Effekt, Relevanz gegeben
- weder Vorteil noch Nachteil: statistisch signifikanter Effekt, Relevanz unklar/kein statistisch signifikanter Effekt

2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien

Um die Bewertung in den Kontext der medizinischen Empfehlungen relevanter Leitlinien zu bringen, wurde eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt. Dafür wurde auf den folgenden Webseiten recherchiert: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V (AWMF), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)/ U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF).

Dargestellt werden alle identifizierten Leitlinien, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- stammen aus Deutschland oder aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) und sind damit auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar
- nicht älter als 5 Jahre
- evidenzbasierte Leitlinie
- Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

Für deutsche Leitlinien wurden diese Kriterien nicht angewendet. Hier sind alle identifizierten Empfehlungen der Fachgesellschaften, unabhängig vom Alter und der Evidenz, dargestellt. Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche fließen nicht in die Bewertung der IGeL ein.

Die Recherche nach Leitlinien erfolgte am 04.02.2025.

2.7 Erstellung des Fazits

Zur Erstellung des Fazits wurden alle Ergebnisse zu Nutzen und Schaden zusammengefasst und es erfolgte eine Bilanzierung. Dabei kann diese Bewertung zu einem der folgenden Ergebnisse gelangen:

- „positiv“: Es gibt Belege für einen Nutzen und keine Hinweise auf einen möglichen Schaden.
- „tendenziell positiv“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Nutzen und keine Hinweise auf einen Schaden oder Belege für einen Nutzen und Hinweise auf einen Schaden. In beiden Fällen überwiegt der Nutzen den Schaden.
- „unklar“: es gibt jeweils keine Hinweise auf Nutzen und Schaden, es gibt Hinweise auf einen Nutzen und einen Schaden, es gibt Belege für einen Nutzen und einen Schaden
- „tendenziell negativ“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Schaden und keine Hinweise auf einen Nutzen oder Belege für einen Schaden aber nur Hinweise auf einen Nutzen. In beiden Fällen überwiegt der Schaden den Nutzen.
- „negativ“: Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen aber Belege für einen Schaden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

In den Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 294 Treffer erzielt (264 in Medline, 29 in Epistemonikos, 1 über die Referenzsuchen), die das Titel-Abstract-Screening durch zwei unabhängige Reviewer durchliefen. 8 Treffer wurden im Volltext gesichtet, von denen 2 systematische Übersichten den Einschlusskriterien für die vorliegende Bewertung entsprechen (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 311 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 1 relevante Publikation verblieb, die bereits über die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert wurde (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: SÜ/HTA

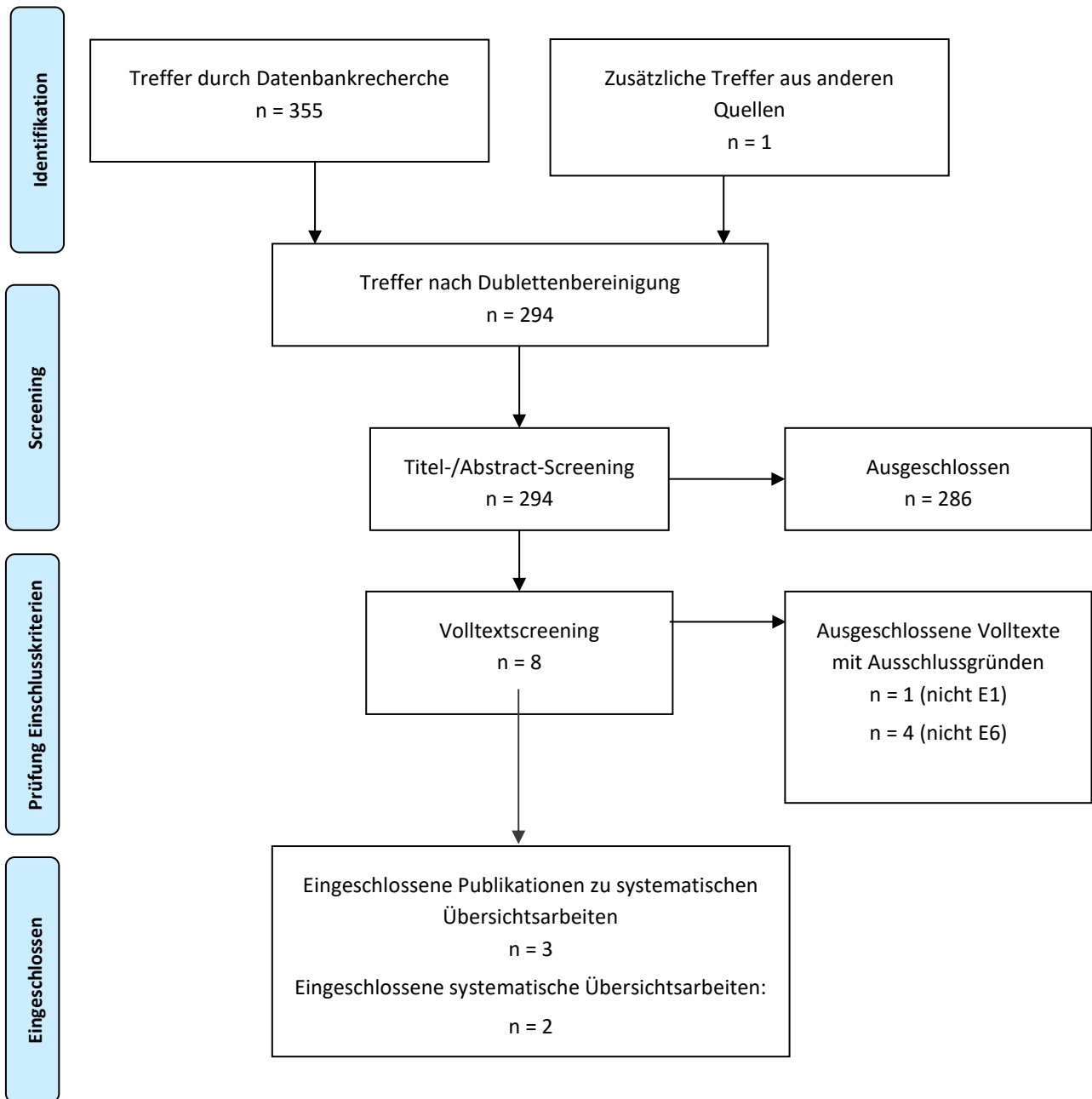
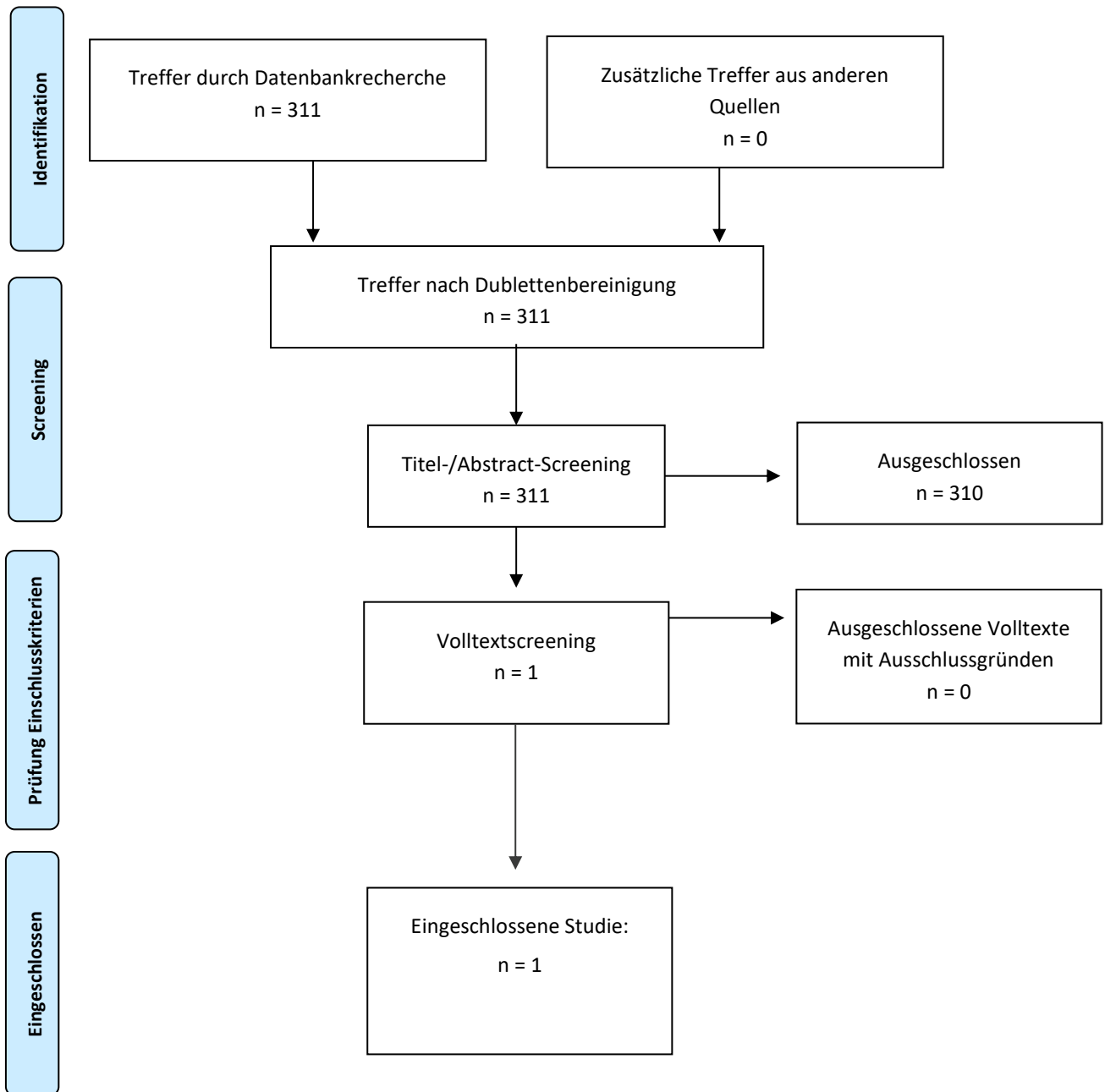


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante systematische Übersichtsarbeiten

Es wurden 2 relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die potenziell als Grundlage für die vorliegende Bewertung in Frage kommen. Die Charakteristika sind in Tabelle 6 dargestellt. Der jeweilige Studienpool ist in Tabelle 7 dargestellt.

Die identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten basieren auf insgesamt 8 Primärstudien, wobei es sich jedoch nur bei einer Studie um einen RCT handelt. Eine detaillierte Beschreibung der relevanten Studie erfolgt in Tabelle 9.

Tabelle 6: Charakteristika der potenziellen Leitreviews

Systematische Übersichtsarbeit/ HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien/ Ergebnisse	Informationssynthese
<p>Glechner et al. 2023 [22]</p> <p>Glechner A, Wagner G, Mitus JW et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev 2023; 3(3): Cd009632. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009632.pub3.</p>	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit der Mammografie in Kombination mit Ultraschall im Vergleich zur Mammografie allein zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebs-Risiko</p>	<p>Population: Frauen zwischen 40 und 75 Jahren mit durchschnittlichem Brustkrebs-Risiko (d. h. Lebenszeitrisko < 15 % oder Frauen mit hoher Brustdicke ohne weitere Risikofaktoren); Frauen ohne vorherige Brustkrebs-Erkrankung</p> <p>Studien, in denen mindestens 80 % der Population den o. g. Kriterien entsprachen, wurden eingeschlossen.</p> <p>Intervention: jegliche Form der Mammografie (auch Tomosynthese – dreidimensionale Mammografie) plus Ultraschall</p> <p>Vergleich: Mammografie allein</p> <p>Biopsien als Referenzstandard erlaubt</p> <p>Endpunkte: primär: brustkrebspezifische Mortalität sekundär: Gesamt-Mortalität, inkrementelle Brustkrebs-</p>	<p>Quellen: Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, Referenzlisten aller eingeschlossener Studien sowie von Übersichten und Hintergrundartikeln</p> <p>Suchzeitraum: 2011 bis Mai 2021 (Anschluss an Vorgänger-Cochrane-Review)</p> <p>Suchstrategien für jede Datenbank in den Anhängen des Reviews</p> <p>Studien-Selektion: durch 2 unabhängige Reviewer; Konsens durch Diskussion, gegebenenfalls mit 3. Reviewer</p>	<p>Bewertungsinstrument: Cochrane-Instrument zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (The Cochrane Risk of Bias Tool 2, ROB 2) für RCT, ROBINS I-Instrument für nicht-randomisierte Studien</p> <p>Zusätzliche Bewertung der Qualität und Vertrauenswürdigkeit der endpunktspezifischen Ergebnisse mittels GRADE</p> <p>Bewertung der Studienqualität durch 2 unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion, gegebenenfalls mit 3. Reviewer</p>	<p>Fazit der Studienautoren: Ein RCT bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko für Brustkrebs zeigt, dass durch Ultraschall in Ergänzung zur Mammografie mehr Brustkrebsfälle richtig diagnostiziert werden können als mit der Mammografie allein. Für Frauen mit hoher Brustdicke bestätigen nicht-randomisierte Kohortenstudien dieses Ergebnis, nicht jedoch für Frauen mit geringer Brustdicke.</p> <p>Die Anzahl falsch positiver Diagnosen und Biopsien war höher, wenn zusätzlich ein Ultraschall gemacht wurde als bei Mammografie allein. Es bleibt unklar, ob die höhere Zahl an Krebsdiagnosen durch die</p>

Systematische Übersichtsarbeit/ HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien/ Ergebnisse	Informationssynthese
		<p>Diagnosen/inkrementelle Diagnose von fortgeschrittenem Brustkrebs/Stadien, Intervallkarzinome, Lymphknoten-Status, Größe der Tumore, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Diagnosegüte, Biopsie-Rate, Screening-bezogene Schaden-Endpunkte (psychische Belastung, Sorge durch falsch positive Befunde, nachteilige Auswirkungen nachfolgender diagnostischer oder therapeutischer invasiver Interventionen)</p> <p>Studiendesign: RCT und kontrollierte nicht-randomisierte Studien mit einer Studiengröße von mindestens 500 Frauen, Nachbeobachtung von mindestens 1 Jahr und Erhebung von mindestens 1 relevanten Endpunkt</p>			<p>zusätzliche Ultraschall-Untersuchung tatsächlich zu einer geringeren Mortalität der Frauen führt.</p>
<p>Henderson et al. 2024 [27] Henderson JT, Webber EM, Weyrich M et al. In: Screening for Breast Cancer: A Comparative</p>	<p>Beantwortung von 3 Schlüsselfragen zur vergleichenden Wirksamkeit verschiedener Mammografie-basierter Screening-Strategien</p>	<p>Population: erwachsene Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebs-Risiko; keine Hochrisiko-Gruppen; keine Frauen mit vorheriger Brustkrebs-</p>	<p>Quellen: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, ClinicalTrials.gov,</p>	<p>Bewertungsinstrument: USPSTF-Bewertungstool für RCT, ROBINS I-Instrument für nicht-randomisierte Studien Bewertung der Studienqualität durch 2</p>	<p>Fazit der Studienautoren: Frage 1: keine Studien identifiziert, keine Aussage möglich</p>

Systematische Übersichtsarbeit/ HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien/ Ergebnisse	Informationssynthese
<p>Effectiveness Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): 2024.</p>	<p>hinsichtlich der Schlüsselfragen:</p> <p>Frage 1: brustkrebs-spezifische Mortalität/Morbidität</p> <p>Frage 2: Inzidenz / Progression von Brustkrebs</p> <p>Frage 3: Schaden</p>	<p>Erkrankung, genetischer Prädisposition oder ähnliches</p> <p>keine Frauen, die im Alter von < 30 Jahren hohen Dosierungen von Röntgenstrahlen ausgesetzt waren</p> <p>Intervention: digitale Mammografie plus Ultraschall^a</p> <p>Vergleich: digitale Mammografie^a</p> <p>Endpunkte für die Schlüsselfragen:</p> <p>Frage 1: brustkrebspezifische Mortalität und Morbidität, Lebensqualität, subjektives Wohlbefinden</p> <p>Frage 2: Feststellung eines fortgeschrittenen Brustkrebses, Stadien-Verteilung (mindestens 2 Screening-Runden notwendig)</p> <p>Frage 3: falsch positive/negative Diagnosen, unnötige Diagnose-/Behandlungsschritte wie Biopsien, Überdiagnosen, Angst/Sorge, Schmerz, Strahlenbelastung, Intervall-Karzinome</p>	<p>Referenzlisten von Reviews</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014 bis August 2022 (wiederholte Updates bis März 2024)</p> <p>Suchstrategien für jede Datenbank in den Anhängen des Reviews</p> <p>Studien-Selektion: durch 2 unabhängige Reviewer; Konsens durch Diskussion; gegebenenfalls mit 3. Reviewer</p>	<p>unabhängige Reviewer, Konsens durch Diskussion, gegebenenfalls mit 3. Reviewer</p> <p>Zusätzliche Bewertung der Qualität und Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse jeder Schlüsselfrage mittels GRADE</p>	<p>Frage 2: keine Studien identifiziert, keine Aussage möglich</p> <p>Frage 3: kein Unterschied bei Intervallkarzinomen (2 Studien: 1 RCT, 1 nicht-RCT), falsch positive Diagnosen und Biopsie-Rate doppelt so hoch bei zusätzlichem Ultraschall als bei Mammografie allein.</p>

Systematische Übersichtsarbeit/ HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien/ Ergebnisse	Informationssynthese
		<p>(mindestens 12 Monate Nachbeobachtung notwendig)</p> <p>Studiendesign: Meta-Analysen von Individualdaten, RCT/CT, Kohortenstudien, die über einen gleichlaufenden Zeitraum Unterschiede zwischen den Effekten verschiedener Screening-Strategien untersuchen. Keine Diagnosegüte-/Modellierungs-Studien, keine nicht-randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Brustkrebs-Risikos oder anderer Endpunkte, keine Testgüte-Studien oder Studien, die nur die Ergebnisse einer Screening-Runde berichten (insbesondere für die Nutzen-Bewertung), da längerfristige Ergebnisse zu Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.</p>			
<p>a: Weitere in Henderson et al. 2024 untersuchte Vergleiche: digitale Brust-Tomosynthese versus Mammografie, digitale Mammografie plus Magnetresonanztomografie versus Mammografie; Vergleich verschiedener Screening-Strategien basierend auf unterschiedlichen Screening-Intervallen (z. B. jedes Jahr, alle 2 oder 3 Jahre), basierend auf dem Alter für den Beginn/Stopp einer Früherkennung oder basierend auf einer Risikostratifizierung zur Personalisierung von Screening-Maßnahmen.</p>					

Tabelle 7: Studienpool der relevanten systematischen Übersichtsarbeiten

Studie/Publication	Glechner et al. 2023 [22]	Henderson et al. 2024 [27] ^a
<p>J-START Studie / Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T et al. 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. [28]</p> <p>Harada-Shoji N, Suzuki A, Ishida T et al. Evaluation of Adjunctive Ultrasonography for Breast Cancer Detection Among Women Aged 40-49 Years With Varying Breast Density Undergoing Screening Mammography: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2021; 4(8): e2121505. [29]</p> <p>Ohuchi N, Ishida T, Kawai M et al. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design. Jpn J Clin Oncol 2011; 41(2): 275-277.[30]</p>	<p>X</p> <p>X</p> <p>X</p>	<p>X</p> <p>X</p> <p>nicht enthalten</p>
Weitere nicht randomisierte Studien		
<p>Lee et al. 2019 / Lee JM, Arao RF, Sprague BL et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. JAMA Intern Med 2019; 179(5): 658-667.[31]</p>	<p>X</p>	<p>X</p>
<p>Buchberger et al. 2018 / Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R et al. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. Eur J Radiol 2018; 101: 24-29.[32]</p>	<p>X</p>	<p>Ausschlussgründe nach Fragestellung F1: E4 (no relevant outcomes) F2: E5 (single round of screening) F3: E7d (Study design, studies using paired designs, within-person comparison only)</p>
<p>Chae et al. 2013 / Chae EY, Kim HH, Cha JH et al. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. J Ultrasound Med 2013; 32(9): 1573-1578.[33]</p>	<p>X</p>	<p>Ausschlussgründe nach Fragestellung F1: E5 (single round of screening) F2: E5 F3: E11 (poor quality)</p>
<p>Chough et al. 2020 / Chough DM, Berg WA, Bandos AI et al. A Prospective Study of Automated Breast Ultrasound Screening of</p>	<p>X</p>	<p>Ausschlussgründe nach Fragestellung F1: E7d (Study design, studies using paired designs, within-person comparison only)</p>

Studie/Publication	Glechner et al. 2023 [22]	Henderson et al. 2024 [27] ^a
Women with Dense Breasts in a Digital Breast Tomosynthesis-based Practice. J Breast Imaging 2020; 2(2): 125-133.[34]		F2: E7d F3: E7d
Giuliano et al. 2013 / Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. Clin Imaging 2013; 37(3): 480-486.[35]	X	Ausschlussgründe nach Fragestellung F1: E7c (Study design: Cohort study using non-contemporaneous selection of study groups) F2: E7c F3: E7c
Starikov 2016 / Starikov A, Drotman M, Hentel K et al. 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound: which should be used for the different breast densities in breast cancer screening? Clin Imaging 2016; 40(1): 68-71.[36]	X	Ausschlussgründe nach Fragestellung F1: E4 (no relevant outcomes) F2: E5 (single round of screening only) F3: E7j (Study design: Does not report cumulative harms by number of completed screens)
Tohno 2013 / ohno E, Umemoto T, Sasaki K et al. Effect of adding screening ultrasonography to screening mammography on patient recall and cancer detection rates: a retrospective study in Japan. Eur J Radiol 2013; 82(8): 1227-1230.[37]	X	nicht enthalten
<p>a: Weitere in Henderson et al. 2024 eingeschlossene Studien zu anderen Vergleichen (siehe Tabelle 6) sind hier nicht abgebildet.</p> <p>J-START, Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial</p>		

Die beiden als Leitreview in Frage kommenden systematischen Übersichten Glechner et al. 2023 [22] und Henderson et al. 2024 [27] schließen neben randomisiert kontrollierten Studien auch nicht-randomisierte Studien ein (vgl. Tabelle 6). In beiden Reviews werden die beiden Studienarten jedoch separat als Einzelstudien oder in Meta-Analysen ausgewertet.

Glechner et al. 2023 begründet den Einschluss nicht-randomisierter Studien damit, dass der einzige eingeschlossene RCT, die J-START-Studie (J-START, Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial) von Ohuchi et al. 2016 einschließlich der sekundären Daten-Auswertung in Harada-Shoji et al. 2021, auf eine Zielgruppe von Frauen zwischen 40 und 49 Jahren begrenzt sei. Die Ergebnisse seien daher möglicherweise nicht auf die Gesamtheit von Frauen bis zum Alter von 75 Jahren übertragbar und insbesondere nicht auf die Zielgruppe von Frauen zwischen 50 und 75 Jahren, für die die meisten Länder ein regelhaftes ein- oder zweijährliches Mammografie-Screening empfehlen. Zudem handele es sich bei J-START um eine japanische Studie mit Patientinnen-Charakteristika und Ergebnissen, die möglicherweise nur eingeschränkt auf europäische Frauen übertragbar seien. Glechner et al. 2023 schließen daher zusätzlich nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit mindestens 500 Teilnehmerinnen ein, um die Ergebnisse der J-START-Studie anhand der Ergebnisse dieser Studien auf

ihre Übertragbarkeit auf die Frauen anderer Altersgruppen und Länder – insbesondere Frauen zwischen 50 und 75 Jahren – zu prüfen.

Henderson et al. 2024 begründen den Studien-Einschluss von Meta-Analysen von Individualdaten, RCT, CT sowie Kohortenstudien, die über einen gleichlaufenden Zeitraum Unterschiede zwischen den Effekten verschiedener Screening-Strategien erheben, mit dem Ziel einer Minimierung von Verzerrungsrisiken. Das Studien-Protokoll sah zunächst eine Beschränkung auf RCT zur Auswertung von Nutzen-Endpunkten vor, die jedoch infolge einer öffentlichen Kommentierungsphase zum Protokoll aufgehoben wurde (vgl. S. 18 des Berichts von Henderson et al. 2024 [27]). Henderson et al. 2024 knüpfen den Einschluss nicht randomisierter Studien an die Einhaltung verschiedener inhaltlicher und methodischer Kriterien (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7).

3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten

Die relevanten systematischen Übersichtsarbeiten, die nach Vergleich der Fragestellungen und des Studienpools als Leitreview für diesen Bericht geeignet scheinen, wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Domänen, die entscheidende Bereiche in Bezug auf die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit abbilden, sogenannte kritische Domänen, sind in der Tabelle hervorgehoben.

Tabelle 8: AMSTAR 2 Bewertung der potenziellen Leitreviews

Item	Rating	Study	
		Glechner et al. 2023 [22]	Henderson et al. 2024 [27]
1	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes No	Yes	Yes
2	Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Yes Partial Yes No	Yes	Yes
3	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes No	Yes	Yes
4	Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes Partial Yes No	Yes	Yes
5	Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes No	Yes	Yes
6	Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes No	Yes	Yes
7	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Yes Partial Yes No	Yes	Yes
8	Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes Partial Yes No	Yes	Yes
9	Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? Yes Partial Yes No	Yes	Yes
10	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? Yes No	Yes	No

Item	Rating	Study	
		Glechner et al. 2023 [22]	Henderson et al. 2024 [27]
11	<p>Yes</p> <p>No</p> <p>No meta-analysis conducted</p>	Yes	Yes
12	<p>Yes</p> <p>No</p> <p>No meta-analysis conducted</p>	Yes	Yes
13	<p>Yes</p> <p>No</p>	Yes	Yes
14	<p>Yes</p> <p>No</p>	Yes	Yes
15	<p>Yes</p> <p>No</p> <p>No meta-analysis conducted</p>	Yes	Yes
16	<p>Yes</p> <p>No</p>	Yes	No

AMSTAR 2 Checklist und Manual abrufbar unter <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf> bzw. <https://amstar.ca/docs/AMSTAR%202-Guidance-document.pdf>

Die Vertrauenswürdigkeit des Cochrane Reviews von Glechner et al. 2023 wird als hoch eingestuft, da in der AMSTAR 2-Bewertung keine Einschränkungen in den kritischen oder nicht-kritischen Domänen vorliegen. Die Vertrauenswürdigkeit der systematischen Übersicht von Henderson et al. 2024 wird wegen 2 Einschränkungen in nicht-kritischen Domänen der AMSTAR 2-Bewertung als moderat eingestuft.

3.2.3 Auswahl eines Leitreviews

Die systematischen Übersichtsarbeiten von Glechner et al. 2023 und Henderson et al. 2024 untersuchen beide den Nutzen und Schaden einer der vorliegend im Fokus stehenden Interventionen: Mammografie plus Ultraschall im Vergleich zur Mammografie allein (mit/ohne Tastuntersuchung) zur Früherkennung von Brustkrebs bei asymptomatischen Frauen. Eine systematische Übersicht zum direkten Vergleich zwischen Ultraschall und Mammografie mit/ohne Tastuntersuchung wurde nicht identifiziert.

Während der vorliegend relevante Vergleich alleiniger Fokus des Cochrane Reviews von Glechner et al. 2023 ist, untersuchen Henderson et al. 2024 zusätzlich weitere Früherkennungs-Maßnahmen wie zum Beispiel die digitale Brust-Tomosynthese im Vergleich zur digitalen Mammografie oder unterschiedliche Früherkennungs-Intervalle oder alters- bzw. risikobasierte Früherkennungsstrategien im Vergleich zueinander.

Beide Übersichtsarbeiten schließen neben dem einzigen RCT (J-START-Studie) auch nicht-randomisierte Studien ein. Während Glechner et al. 2023 die J-START-Studie umfassend ausgewertet und aufbereitet, werden in Henderson et al. 2024 die Daten dieser Studie von Beginn an allein zur Beantwortung der 3. Schlüsselfrage genutzt, in der der mögliche Schaden verschiedener Früherkennungsmaßnahmen adressiert wird (Intervallkarzinome, falsch positive Ergebnisse, Recall-Raten, Biopsien). Henderson et al. 2024 begründen die eingeschränkte Nutzung der Daten der J-START-Studie damit, dass in der J-START-Studie nur die Ergebnisse einer Screening-Runde über einen kurzen Nachbeobachtungzeitpunkt berichtet werden und dass diese Daten eine sinnvolle Auswertung der vergleichenden Effektivität der Screening-Maßnahmen – insbesondere hinsichtlich Mortalität und Morbidität – nicht erlauben.

Aufgrund der insgesamt höheren methodischen Qualität und der größeren Vertrauenswürdigkeit sowie der Fokussierung des Reviews auf den relevanten Vergleich der vorliegenden Evidenzsynthese erscheint der Cochrane Review von Glechner et al. 2023 als Leitreview für die vorliegende Auswertung am besten geeignet.

3.2.4 Relevante Primärstudien

In der Recherche nach Primärstudien wurde 1 relevante Publikation identifiziert (Harada-Shoji et al. 2021 [29]). Diese Publikation berichtet über die J-START-Studie und wurde im Leitreview von Glechner et al. 2023 zusätzlich zur Original-Publikation der J-START-Studie von Ohuchi et al. 2016 [28] berücksichtigt. Harada-Shoji 2021 werten eine Subgruppe von Frauen der J-START-Studie aus, die es erlaubte, die Effekte einer zusätzlichen Ultraschall-Untersuchung stratifiziert für Frauen mit geringer oder hoher Brustdichte zu untersuchen.

Es wurden über die in den systematischen Übersichtsarbeiten bereits eingeschlossene J-START-Studie hinaus keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren. In Tabelle 9 sind die Charakteristika der J-START-Studie dargestellt.

Tabelle 9: Charakteristika der relevanten Einzelstudie, J-START-Studie (RCT)

Publikation	Fragestellung	Design, Anzahl Zentren, Land, Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten (Intervention/ Kontrolle)	Wesentliche Ein-/ Ausschlusskriterien	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen
Ohuchi et al. 2016 [28]	Untersuchung der Effektivität der Ultrasonografie als Ergänzung zum Mammografie-Screening	RCT, 42 Zentren, Japan, 07/2007 - 03/2011, mindestens 1 Jahr	72.717 (Intervention: 36.752 / Kontrolle: 35.965) 58 % mit hoher Brustdichte 42 % mit geringer Brustdichte	Asymptomatische Frauen zwischen 40 und 49 Jahren, kein Krebs in den letzten 5 Jahren, Lebenserwartung >5 Jahre	Mammografie plus Ultraschall 2-mal in 2 Jahren mit oder ohne Tastuntersuchung	Mammografie 2-mal in 2 Jahren mit oder ohne Tastuntersuchung	Primäre Endpunkte: Sensitivität, Spezifität, Verteilung der Brustkrebs-Stadien Sekundäre Endpunkte: Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium, Intervall-Karzinome	weitere Endpunkte: Lymphknotenstatus, Größe des Tumors, Recall-Raten, Biopsien Auswertung nur einer Screening-Runde
Harada-Shoji et al. 2021 [29]	Untersuchung der Effektivität der Ultrasonografie als Ergänzung zum Mammografie-Screening bei Frauen mit unterschiedlicher Brustdichte	Sekundärdatenanalyse einer Subgruppe von Frauen der J-START-Studie, rekrutiert in der Miyagi Präfektur in Japan während der Jahre 2007 bis 2020.	19.213 Frauen (Intervention: 9.705/Kontrolle: 9.508), separate Auswertungen von Frauen mit hoher/geringer Brustdichte (hohe Brustdichte: 11.390 / geringe Brustdichte: 7.823) ^a	Asymptomatische Frauen zwischen 40 und 49 Jahren, kein Krebs in den letzten 5 Jahren, Lebenserwartung > 5 Jahre	Mammografie plus Ultraschall 2-mal in 2 Jahren mit oder ohne Tastuntersuchung	Mammografie 2-mal in 2 Jahren mit oder ohne Tastuntersuchung	Primäre Endpunkte: Sensitivität, Spezifität, Verteilung der Brustkrebs-Stadien Sekundäre Endpunkte: Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium, Intervall-Karzinome	weitere Endpunkte: Lymphknotenstatus, Größe des Tumors, Recall-Raten, Biopsien Auswertung nur einer Screening-Runde

A: Die zwei unteren Dichtegruppen wurden in der Studie als „nicht dicht“ zusammengefasst (fast nur Fettgewebe) und die 2 oberen Dichtegruppen als „dicht“ (inhomogen/extreme Dichte)

3.2.5 Bewertung der relevanten Primärstudien

Das Leitreview von Glechner et al. 2023 schätzt das endpunktspezifische Verzerrungsrisiko der Ergebnisse der J-START-Studie für alle betrachteten Endpunkte als gering ein (vgl. Tabelle 10). Die J-START-Studie sei methodisch stringent durchgeführt. Allein das Verzerrungsrisiko in der zweiten Domäne des ROB2-Instrumentes (Abweichung von beabsichtigter Intervention) wird mit Bedenken versehen, da aufgrund der Eigenschaften des Mammografie- bzw. Ultraschall-Screenings weder die Teilnehmer noch die Studien-Koordinatoren verblindet waren. Unklar bleibt in den Ausführungen von Glechner et al. 2023, von welchen Abweichungen von der beabsichtigten Intervention in der J-START-Studie durch die fehlende Verblindung konkret ausgegangen wurde und ob diese Abweichungen tatsächlich zu Verzerrungen führten. Glechner et al. 2023 halten das Verzerrungsrisiko bei der Endpunkterhebung jedoch für niedrig. Die Auswertung der J-START Daten erfolgte zum einen nach dem Intention-To-Treat-Prinzip. Zum anderen wurde die aus der fehlenden Verblindung möglicherweise resultierende Verzerrung minimiert, da in der J-START-Studie die Endpunkte durch ein unabhängiges Panel erhoben wurden, welches die Zuordnung der jeweiligen Ergebnisse zu Interventions- oder Kontrollgruppe nicht kannte.

Tabelle 10: Verzerrungspotential für Endpunkte in J-START gemäß Glechner et al. 2023

Endpunkt	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomisierungsprozess	Abweichung von beabsichtigter Intervention	Fehlende Outcome-Werte	Endpunkterhebung	Selektives Berichten	
Alle in J-START berichteten Endpunkte	<i>Niedrig</i>	<i>Bedenken</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In Tabelle 11 sind die wesentlichen Ergebnisse der J-START-Studie aus Glechner et al. 2023 dargestellt. Es liegen aus dieser Studie keine Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse/Wirkungen vor. Glechner et al. 2023 berichten jedoch Ergebnisse zu einigen weiteren Endpunkten. Innerhalb der 1-2 Jahre Nachbeobachtung werden in der J-START-Studie in der Interventionsgruppe mit Mammografie und Ultraschall pro 1.000 Frauen 2 Brustkrebs-Fälle mehr festgestellt als in der Kontroll-Gruppe, die nur eine Mammografie erhält. Dieser Unterschied ist in der Gesamtgruppe bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz statistisch signifikant. In der Subgruppe von Frauen mit geringer Brustdichte ist der relative Schätzer ebenfalls — bei hier moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz — statistisch signifikant (wenn auch knapp), nicht jedoch in der Subgruppe der Frauen mit hoher Brustdichte (vgl. Tabelle 11). Die Ergebnisse für Frauen mit hoher/geringer Brustdichte basieren auf einer separaten Auswertung von 19.213 Frauen der J-START-Studie, die in der Miyagi Präfektur in Japan zwischen 2007 und 2020 randomisiert wurden, davon 11.390 mit hoher und 7.823 mit geringer Brustdichte. Die deutlich niedrigeren Fallzahlen in den Subgruppen-Analysen sind vor dem Hintergrund numerisch ähnlicher oder sogar größerer Unterschiede im Vergleich zur Gesamtgruppe bei der Bewertung der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse der separaten Auswertungen zu berücksichtigen.

Bei 71 % der in der J-START-Studie festgestellten Brustkrebs-Erkrankungen handelt es sich um invasiven Brustkrebs; es gibt keine Gruppenunterschiede bei der Anzahl von diagnostiziertem invasivem Brustkrebs. Frauen, bei denen ein invasiver Brustkrebs festgestellt wurde, hatten in der Kontrollgruppe signifikant häufiger einen Lymphknotenbefall (positiver Lymphknotenstatus) als in der Interventionsgruppe. Ein Intervallkarzinom – also ein Karzinom, das zwischen zwei Früherkennungsuntersuchungen diagnostiziert wird – trat hingegen statistisch signifikant seltener in der Interventions- (Mammografie plus Ultraschall) als in der Kontrollgruppe (Mammografie allein) auf. Auch dieser Gruppenunterschied war zwar in der Gesamtgruppe aller Frauen der J-START-Studie statistisch signifikant, aber nicht in den Subgruppen der Frauen mit hoher bzw. niedriger Brustdichte. In der Interventionsgruppe wurden mehr Brustkrebserkrankungen als in der Kontrollgruppe diagnostiziert, gleichzeitig gab es statistisch signifikant mehr falsch positive Diagnosen: 123 von 1.000 in der Interventions- im Vergleich zu 86 von 1.000 in der Kontrollgruppe. In der J-START-Studie wurden Frauen mit positivem Befund in der 1. Screening Runde für eine weitergehende Diagnostik wieder einbestellt. Ob diese Befunde durch eine bildgebende Diagnostik oder eine Biopsie als falsch positiv klassifiziert wurden, bleibt unklar.

Insgesamt durchliefen mehr Frauen in der Interventionsgruppe eine Biopsie als in der Kontrollgruppe (45 von 1.000 in der Interventions- versus 18 von 1.000 in der Kontrollgruppe). Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Falsch-Positiv-Rate und der Anzahl von Biopsien insgesamt zeigten sich sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den jeweiligen Subgruppen von Frauen mit hoher bzw. geringer Brustdichte (vgl. Tabelle 11), wobei die Effekte in der Gruppe der Frauen mit hoher Brustdichte jeweils stärker waren als in der Gruppe der Frauen mit geringer Brustdichte.

Tabelle 11: Ergebnisübersicht Intervention (Mammografie + Ultraschall) vs. Kontrolle (Mammografie)

Endpunkt	Zeitpunkt Anzahl Frauen (Sub-)Gruppe	Glechner et al. 2023, Ergebnisse der eingeschlossenen RCT (J-START: Ohuchi et al. 2016, n = 72.717; Harada et al. 2021, n=19.213) Risk Ratio (RR), 95 %-Konfidenzintervall, GRADE-Einstufung ^a Absolute Risiken (AR)	Unsere Zusammenfassung
Patientenrelevante Endpunkte			
Brustkrebspezifische Mortalität		nicht berichtet	keine Daten
Gesamtmortalität		nicht berichtet	keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		nicht berichtet	keine Daten
Morbidität		nicht berichtet	keine Daten
Weitere berichtete Endpunkte			
zusätzliche Brustkrebsdiagnosen	nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 72.717 alle Frauen im Screening	RR: 1,54 (95 %-KI: [1,22; 1,94]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 3 von 1.000 erhalten Brustkrebs-Diagnose, AR (M+U): 5 von 1.000 erhalten Brustkrebs-Diagnose (95 %-KI: [4; 6])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 11.390 Frauen mit hoher Brustdichte ^b	RR: 1,65 (95 %-KI: [1,00; 2,72]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M) 4 von 1.000 Frauen erhalten Brustkrebsdiagnose AR (M+U): 7 von 1.000 erhalten Brustkrebsdiagnose (95 %-KI: [4; 11])	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 7.823 Frauen mit geringer Brustdichte ^b	RR: 1,93 (95 %-KI: [1,01; 3,68]), moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz da statistische Unsicherheit hoch AR (M): 4 von 1.000 Frauen erhalten Brustkrebsdiagnose AR (M+U): 7 von 1.000 erhalten Brustkrebsdiagnose (95 %-KI: [4; 14])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Zusätzliche Diagnosen von invasivem Brustkrebs	Nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 301 Frauen mit Brustkrebs	RR: 0,95 (95 %-KI: [0,82; 1,09]), geringe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da statistische Unsicherheit hoch AR (M): 74 von 100 Frauen haben invasiven Brustkrebs AR (M+U): 70 von 100 Frauen haben invasiven Brustkrebs (95 %-KI: [61; 81])	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied

Endpunkt	Zeitpunkt Anzahl Frauen (Sub-)Gruppe	Glechner et al. 2023, Ergebnisse der eingeschlossenen RCT (J-START: Ohuchi et al. 2016, n = 72.717; Harada et al. 2021, n=19.213) Risk Ratio (RR), 95 %-Konfidenzintervall, GRADE-Einstufung ^a Absolute Risiken (AR)	Unsere Zusammenfassung
	n = 65 Frauen mit Brustkrebs & hoher Brustdichte ^b	RR: 0,91 (95 %-KI: [0,67; 1,24]), geringe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da statistische Unsicherheit hoch AR (M): 68 von 100 Frauen haben invasiven Brustkrebs AR (M+U): 62 von 100 Frauen haben invasiven Brustkrebs (95 %-KI: [45; 84])	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 41 Frauen mit Brustkrebs & geringer Brustdichte ^b	RR: 0,66 (95 %-KI: [0,42; 1,04]), keine Aussage zur Vertrauenswürdigkeit der Evidenz keine absoluten Risiken für diese Subgruppe angegeben	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Positiver Lymphknoten (LK) - Status bei Diagnose von invasivem Brustkrebs	Nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 214 alle Frauen mit invasivem Brustkrebs ^c	RR: 0,53 (95 %-KI: [0,33; 0,86]), moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da statistische Unsicherheit hoch AR (M): 34 von 100 invasiven Brustkrebsfällen haben positiven LK-Status, AR (M+U): 18 von 100 haben positiven LK-Status (95 %-KI: [11; 29])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Intervallkarzinome	Nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 72.717 alle Frauen im Screening	RR: 0,50 (95 %-KI: [0,29;0,89]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 10 von 10.000 haben Intervallkarzinom, AR (M+U): 5 von 10.000 haben Intervallkarzinom (95 %-KI: [3; 9])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 11.390 Frauen mit hoher Brustdichte ^b	RR: 0,29 (95 %-KI: [0,08; 1,05]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 2 von 1.000 haben Intervallkarzinom, AR (M+U): 1 von 1.000 haben Intervallkarzinom (95 %-KI: [0; 2])	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 7.823 Frauen mit geringer Brustdichte ^b	RR: 0,22 (95 %-KI: [0,05; 1,03]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 2 von 1.000 haben Intervallkarzinom, AR (M+U): 0 von 1.000 haben Intervallkarzinom (95 %-KI: [0; 2])	kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Falsch positive Screening-Ergebnisse	Nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 70.825 alle Frauen mit verifiziertem Screening-Ergebnis	RR: 1,43 (95 %-KI: [1,37; 1,50]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 86 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis AR (M+U): 123 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis (95 %-KI: [118; 129])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied

Endpunkt	Zeitpunkt Anzahl Frauen (Sub-)Gruppe	Glechner et al. 2023, Ergebnisse der eingeschlossenen RCT (J-START: Ohuchi et al. 2016, n = 72.717; Harada et al. 2021, n=19.213) Risk Ratio (RR), 95 %-Konfidenzintervall, GRADE-Einstufung ^a Absolute Risiken (AR)	Unsere Zusammenfassung
	n = 11.312 Frauen mit hoher Brustdichte ^b	RR: 1,76 (95 %-KI: [1,58; 1,96]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 83 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis AR (M+U): 146 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis (95 %-KI: [131; 163])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 7.771 Frauen mit geringer Brustdichte ^b	RR: 1,36 (95 %-KI: [1,18; 1,56]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 81 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis AR (M+U): 110 von 1.000 mit falsch positivem Ergebnis (95 %-KI: [96; 126])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Biopsien	Nach 1-2 Jahren Nachbeobachtung n = 72.717 alle Frauen im Screening	RR: 2,49 (95 %-KI: [2,28; 2,72]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 18 von 1.000 haben Biopsie AR (M+U): 45 von 1.000 haben Biopsie (95 %-KI: [41; 49])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 11.390 Frauen mit hoher Brustdichte ^b	RR: 2,73 (95 %-KI: [2,24; 3,34]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 23 von 1.000 haben Biopsie AR (M+U): 62 von 1.000 haben Biopsie (95 %-KI: [51; 76])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
	n = 7.823 Frauen mit geringer Brustdichte ^b	RR: 2,58 (95 %-KI: [1,96; 3,40]), hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz AR (M): 18 von 1.000 haben Biopsie AR (M+U): 46 von 1.000 haben Biopsie, (95 %-KI: [35; 60])	statistisch signifikanter Gruppenunterschied
<p>a: Die GRADE-Einstufung wurde aus dem Leitreview übernommen.</p> <p>b: Die Ergebnisse zu den Subgruppen von Frauen mit geringer/hoher Brustdichte basieren auf einer separaten Auswertung von insgesamt 19.213 Frauen, die in der Miyagi Präfektur in Japan zwischen 2007 und 2020 in die J-START-Studie randomisiert wurden; 11.390 Frauen mit hoher und 7.823 mit geringer Brustdichte (Harada et al. 2021).</p> <p>c: In die Subgruppenanalysen zu Frauen mit hoher/geringer Brustdichte wurden für diesen Endpunkt nur sehr wenige Frauen eingeschlossen. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede berichtet. Auf eine Darstellung der Subgruppen-Ergebnisse in der Tabelle wurde daher verzichtet.</p>			

4 Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen der in Glechner et al. 2023 berichteten J-START Studie lässt sich kein Nutzen oder Schaden einer Ultraschall-Untersuchung in Ergänzung zur Mammografie im Vergleich zur Mammografie allein ableiten. Die J-START-Studie berichtet keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die für die Bewertung von Nutzen und Schaden notwendig sind.

Die Daten zu den weiteren von Glechner et al. 2023 berichteten Endpunkten zeigen, dass mehr Brustkrebs-Fälle durch die Kombination von Ultraschall und Mammografie im Vergleich zur Mammografie allein festgestellt werden und dass es bei der Kombination der beiden Früherkennungsuntersuchungen mehr falsch positive Diagnosen und mehr Biopsien gibt als bei der Mammografie allein. Die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse der J-START Studie zu den weiteren Endpunkten wurde basierend auf GRADE für die Mehrheit der Endpunkte als moderat bis hoch eingestuft (vgl. Tabelle 11). Allein die Ergebnisse zu den zusätzlichen Diagnosen von invasivem Brustkrebs gingen mit geringer Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einher; primär, weil die Schätzer mit hoher statistischer Unsicherheit behaftet waren.

Zum direkten Vergleich zwischen Mammografie und Ultraschall-Untersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs wurden keine Studien identifiziert.

4.1 Evidenz zu Nutzen und Schaden

Die in Glechner et al. 2023 aufbereiteten Daten der J-START-Studie beinhalten keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Es wurden keine weiteren RCT zum vorliegend relevanten Vergleich Mammografie plus Ultraschall versus Mammografie allein zur Früherkennung von Brustkrebs identifiziert. Es können daher keine Aussagen zu Nutzen oder Schaden eines ergänzenden Brust-Ultraschalls im Vergleich zur Mammografie allein getroffen werden. Zum Vergleich von Ultraschall mit einer Mammografie, einer Tastuntersuchung oder keiner Brustkrebs-Früherkennung wurden keine Studien identifiziert, weshalb auch hierzu keine Nutzen- oder Schaden-Aussagen getroffen werden können.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Im Rahmen der Leitlinienrecherche wurden 2 aktuelle Leitlinien identifiziert, eine aus den USA [38] und eine deutsche S3-Leitlinie [1] (Tabelle 12). In beiden Leitlinien wird Frauen ohne erhöhtes Risiko für eine Brustkrebserkrankung zwischen 40 [33] beziehungsweise 50 Jahren [1] und 74 [33] beziehungsweise 75 Jahren [1] ein Mammografie-Screening empfohlen. In Bezug auf die Ultraschalluntersuchung der Brust spricht sich die deutsche S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms gegen den systematischen Einsatz als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung aus, nennt den Ultraschall aber die „für die Ergänzung der Mammografie geeignete Methode“. Die Autorinnen und Autoren dieser Leitlinie weisen darauf hin, dass der Ultraschall die dichteabhängige Sensitivität zur Erkennung von Brustkrebs erhöhen kann. Sie heben hervor, dass nicht belegt ist, dass der Einsatz des Brustultraschalls die Mortalität verringert und dass die Untersuchung zu mehr Biopsien führt als das Mammografie-Screening. Die US-amerikanische Leitlinie enthält für Frauen mit hoher Dichte des Brustgewebes den Hinweis auf fehlende Evidenz zu Nutzen und Schaden der Untersuchung; es gibt keine Empfehlung für oder gegen eine alleinige oder zusätzliche Ultraschalluntersuchung der Brust. Frauen mit normaler Dichte des Brustgewebes sind in diesem Zusammenhang nicht erwähnt.

Tabelle 12: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)	Deutschland	Nr. 3.26. Als alleinige Methode zur Brustkrebsfrüherkennung kann der systematische Einsatz von Sonografie nicht empfohlen werden. EK	
S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4,		Nr. 3.28. Die Evidenz bezüglich des Einsatzes ergänzender bildgebender Methoden ist begrenzt. Außerhalb der Hochrisiko-Situation erscheint derzeit die Sonografie als die für die Ergänzung der Mammografie	

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
2021		geeignete Methode. Die Sonografie 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 Mammografie Screening Programm verbunden. EG: B; LoE: 3a	
US Preventive Services Task Force, Screening for Breast Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement 2024	USA	<p>Women aged 40 to 74 years: The USPSTF recommends biennial screening mammography for women aged 40 to 74 years.</p> <p>Grade: B recommendation The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.</p> <p>Women with dense breasts: The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of supplemental screening for breast cancer using breast ultrasonography or magnetic resonance imaging (MRI) in women identified to have dense breasts on an otherwise negative screening mammogram.</p> <p>Grade: I statement The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.</p>	<p>In dieser Empfehlung zählen zum Mammografie-Screening die digitale Mammografie und die digitale Brust-Tomosynthese (DBT oder „3D-Mammografie“).</p> <p>Für Frauen mit normaler Dichte des Brustgewebes gibt die Leitlinie keine weitere Empfehlung für oder gegen eine alleinige oder zusätzliche Ultraschalluntersuchung der Brust.</p>
EG: Empfehlungsgrad; EK: Expertenkonsens; LoE: Level of Evidence (Evidenzgrad)			

6 Diskussion

In der vorliegenden Bewertung werden Nutzen und Schaden eines alleinigen oder ergänzenden Ultraschalls der Brust zur Früherkennung von Brustkrebs im Vergleich zur Mammografie, keiner Früherkennung und/oder einer Tastuntersuchung der Brust beurteilt. Aufgrund fehlender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten im einzigen im Leitreview von Glechner et al. 2023 berichteten RCT (J-START) können keine Aussagen zu Nutzen oder Schaden einer Brustkrebs-Früherkennung mittels Ultraschalls und Mammografie im Vergleich zur Mammografie allein getroffen werden. Zum Vergleich von Ultraschall mit Mammografie, keiner Früherkennung und/oder einer Tastuntersuchung der Brust wurde kein RCT identifiziert.

J-START liefert weder Daten zu Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität noch ausreichende Daten, um beispielsweise den bei falsch positiv gescreenten Patientinnen entstehenden psychischen oder körperlichen Schaden durch eine unnötige weitergehende Diagnostik oder Therapie zu quantifizieren. Falsch positive Befunde wurden in J-START sowohl über eine weitergehende bildgebende Diagnostik als auch über Biopsien festgestellt; der jeweilige Anteil unnötiger Biopsien oder Behandlungen in der Interventions- und Kontrollgruppe, die den Verdacht auf Brustkrebs nicht bestätigten, ist nicht berichtet. Auch die in Glechner et al. 2023 zusätzlich eingeschlossenen nicht-randomisierten Studien, die aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse von J-START auf andere Altersgruppen oder Länder ausgewertet wurden, berichten keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Das Risiko von Überdiagnosen wurde weder in der J-START Studie noch im Leitreview des vorliegenden Berichts Glechner et al. 2023 bewertet. Da eine Überdiagnose die Diagnose einer Erkrankung darstellt, die sich ohne ein Screening nie bemerkbar gemacht hätte, wäre jegliche Diagnostik oder Behandlung solcher Fälle, die mit unerwünschten Wirkungen oder Komplikationen einhergeht, im Nachgang als überflüssig und damit als schädlich einzuschätzen. Für die Früherkennung im Rahmen des Mammografie-Screening-Programms wurde durch das IQWiG geschätzt, dass von 1.000 Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren, die im Zeitraum von 10 Jahren regelmäßig zum Mammografie-Screening eingeladen werden, etwa 5 bis 7 eine Überdiagnose erhalten [39]. Es ist davon auszugehen, dass auch die Ultraschalluntersuchung der Brust allein oder in Ergänzung zur Mammografie Überdiagnosen verursacht. Es ist jedoch unklar, in welchem Umfang dies der Fall ist.

Bezug zu anderen HTA-Berichten, systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Dass Studien mit verlässlichen Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten durchführbar sind, zeigt die Evidenzlage zum Mammografie-Screening. In mehreren systematischen Evidenzbewertungen des IQWiG und der Aufbereitungen dieser Evidenz in einer Entscheidungshilfe [16,39-41] wurden zum Beispiel der Nutzen und der Schaden der Früherkennungsuntersuchung mittels Mammografie im Vergleich zu keiner Früherkennung oder der alleinigen Tastuntersuchung der Brust für Patientinnen im Alter zwischen 45 und 74 Jahren bewertet. Ein möglicher Nutzen der Mammografie wurde für alle Altersgruppen in dieser Spanne bezüglich einer Verringerung der brustkrebspezifischen Mortalität festgestellt. Ein möglicher Schaden hinsichtlich der Konsequenzen von falsch positiven Screening-Befunden, für die sich in der nachfolgenden invasiven Abklärungsdiagnostik der Verdacht auf Brustkrebs nicht bestätigte, wurde über die Auswertung von Ergebnissen zu Biopsien und Operationen mit benignem Befund erhoben. Ein weiterer möglicher Schaden des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening wurde in den Überdiagnosen gesehen, d. h. in der Diskrepanz zwischen

Brustkrebs-Diagnosen, die ohne regelhaftes Screening erfolgen und Diagnosen, die im Rahmen des regelhaften Screenings erfolgen, die sich aber ohne Screening nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden, keine invasive Diagnostik oder nachfolgende Behandlungen ausgelöst hätten. Die in die Auswertungen des IQWiG zum Mammografie-Screening eingeschlossenen systematischen Übersichten von RCT und Cluster-RCT bzw. RCT und Cluster-RCT selbst hatten Nachbeobachtungszeiträume von mehrheitlich zwischen 3 und 20 Jahren und umfassten mehrere (bis zu 10) Mammografie-Screening-Runden in unterschiedlichen Abständen (zwischen 12 und 33 Monaten). Anders als im vorliegenden Bericht konnten aus diesen Studien Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden.

Neben dem Leitreview von Glechner et al. 2023 wurde die systematische Übersicht von Henderson et al. 2024 [27] vorliegend bewertet. Auch Henderson et al. 2024 fokussieren auf die J-START-Studie und berichten Ergebnisse zu Intervallkarzinomen, falsch positiven Befunden und Recall-Raten (Biopsien). Die Autorinnen und Autoren kommen zu der mit Glechner et al. 2023 vergleichbaren Schlussfolgerung, dass es aufgrund eines Mangels an Daten unklar bleibt, ob die zusätzliche Erkennung von Brustkrebs-Fällen durch Ultraschall – wie beispielsweise Intervallkarzinomen – die brustkrebsspezifische Morbidität und Mortalität verringert.

Die aktuellen Leitlinien dokumentieren – im Einklang mit dem vorliegenden Bericht – die unklare Evidenzlage und empfehlen keinen regelhaften Einsatz des Ultraschalls in Ergänzung zu oder anstelle der Mammografie (vgl. Tabelle 12).

Weitere Aspekte

In Zusammenhang mit der vorliegenden Forschungsfrage sind noch weitere Aspekte zu berücksichtigen. Zum einen ist – insbesondere im direkten Vergleich von Mammografie und Ultraschall – zu beachten, dass bei der Mammografie Röntgenstrahlen eingesetzt werden, während eine Ultraschall-Untersuchung ohne Strahlenbelastung auskommt. Evidenzbasierte Informationen aus der aktuellen Entscheidungshilfe zum Mammografie Screening-Programm [14,16] halten fest, dass die regelmäßigen Röntgen-Untersuchungen im Rahmen des Mammografie-Screening-Programms über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren bei (höchstens) 1 von 1.000 Frauen zur Entstehung von Brustkrebs beitragen kann. Bei Frauen im Alter zwischen 70 und 75 Jahren, auf die die Empfehlung zur Früherkennung im Juli 2024 ausgeweitet wurde [15], läge das absolute Lebenszeit-Risiko an Brustkrebs zu erkranken unter Annahme von 3 Screening-Runden ab dem Alter von 70 Jahren bei maximal etwa 3 von 100.000 Frauen. Diese Schätzungen basieren auf Berichten der Strahlenschutzkommission aus den Jahren 2008 und 2022 zur studienbasierten Evaluierung von Nutzen und Risiken des Mammografie-Screenings in Deutschland [42,43].

Ein weiterer Aspekt ist, dass neben der Evidenz für Nutzen und Schaden insbesondere die Präferenzen, Einstellungen und Erfahrungen der Frauen eine entscheidende Rolle dabei spielen, ob und wie bestimmte Früherkennungsmaßnahmen an- und wahrgenommen werden. In einer aktuellen Befragung äußerten Frauen, dass sie sich im Mammografie-Screening-Programm einer „unerwünschten und schmerzhaften Maschinerie ausgesetzt“ fühlten [44]. Die Mehrheit der Frauen treffen ihre Entscheidung für oder gegen das Mammografie-Screening eher auf einer emotionalen Ebene, und nicht zuletzt aufgrund ihrer Ängste bezüglich einer möglichen Krebserkrankung und um die hiermit einhergehenden Risiken durch das Screening zu senken. Ähnliche Motivationen scheinen auch die Frauen zu haben, die sich gemäß IGeL-Report 2024 im Jahr 2023 sehr häufig für eine Ultraschall-Untersuchung der Brust zur Früherkennung von Brustkrebs entschieden und diese selbst bezahlt

haben [17] (vgl. Abschnitt 1.3). Qualitative Studien legen in diesem Zusammenhang aber auch nahe, dass falsch positive Screening-Ergebnisse in unterschiedlichem Ausmaß zu psychologischer Belastung von Frauen führen und die Bereitschaft beeinflussen können, erneut eine Screening-Untersuchung wahrzunehmen [45-47].

Damit Frauen informierte und selbstbestimmte Entscheidungen für oder gegen die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen treffen können, müssen ihnen bestenfalls Informationen aus randomisiert kontrollierten Studien mit langen Nachbeobachtungs-Zeiträumen zu Nutzen und Schaden der verschiedenen Früherkennungs-Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Und auch in Abwesenheit hochwertiger Evidenz sind evidenzbasierte Informationen zum Beispiel in Entscheidungshilfen wichtig, die auch Evidenzlücken wie im vorliegenden Fall und offene Fragen adressieren. Denn nur so können Frauen eine informierte und selbstbestimmte Screening-Entscheidung zu treffen.

Bezug zur IGeL-Bewertung von 2018

Auch die IGeL-Bewertung aus dem Jahr 2018 bewertete die Ultraschalluntersuchung der Brust in Ergänzung zu oder als Ersatz der Mammografie mangels vergleichender Studien mit „unklar“ [20].

Schlussfolgerung

Für die als IGeL angebotene Ultraschalluntersuchung der Brust in Ergänzung zu oder als Ersatz der Mammografie lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Vor- oder Nachteile im Vergleich zur Mammografie allein ableiten. Diese Einschätzung stützt sich auf die Ergebnisse der als Leitreview herangezogenen systematischen Übersichtsarbeit von Glehner et al. 2023 und die darin berichteten Ergebnisse der J-START-Studie. Nutzen und Schaden der beiden Früherkennungs-Möglichkeiten im Vergleich oder in Ergänzung zueinander müssen in randomisiert kontrollierten Studien mit längeren Nachbeobachtungs-Zeiträumen ausgewertet werden.

Während es für regelhafte Mammografie-Untersuchungen zur Früherkennung von Brustkrebs inzwischen Nutzen- und Schaden-Nachweise aus randomisiert-kontrollierten Studien mit langen Nachbeobachtungs-Zeiträumen aus unterschiedlichen Ländern und Kontexten gibt [39,40], ist dies für Ultraschall-Untersuchungen nicht der Fall. Die J-START liefert erste Hinweise darauf, dass eine ergänzende Ultraschall-Untersuchung möglicherweise zur Entdeckung zusätzlicher Brustkrebs-Erkrankungen führen kann, die ohne Ultraschall nicht erkannt worden wären. Ob diese zusätzlich früh entdeckten Brustkrebs-Erkrankungen – einschließlich invasiver Tumore oder Intervallkarzinome – auch zu einer Verringerung von Mortalität und Morbidität der Patientinnen führen, bleibt unklar. Ebenso bleibt unklar, wie häufig Überdiagnosen vorkommen oder wie häufig falsch positive Screening-Ergebnisse zu unnötigen Biopsien oder Behandlungen führen oder in welchem Ausmaß solche Ergebnisse Angst und Sorge bei Patientinnen auslösen.

7 Fazit

Nutzen und Schaden des Ultraschalls in Ergänzung zu oder an Stelle einer Mammografie bleiben wie auch in der vorherigen IGeL-Bewertung unklar, da keine ausreichende Evidenz vorlag.

Tabelle 13: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	Unklar	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung“ wegen Fehlens ausreichender Evidenz als „unklar“.

8 Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe/AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. [online]. 2021 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
2. Die blauen Ratgeber - FAMILIÄRER BRUST- UND EIERSTOCKKREBS - Antworten. Hilfen. Perspektiven. [online]. 2018 [Zugriff: 06.02.2025]. URL: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Familiaerer-Brust-und-Eierstockkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf.
3. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Intensivierte Früherkennung Früherkennung durch moderne Bildgebung [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/praevention/intensivierte-frueherkennung/>.
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5): 1117-1130. <https://dx.doi.org/10.1086/375033>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/brustkrebs.html#Symptome>.
6. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gesellschaft. Brustkrebs (Mammakarzinom) [online]. 2023 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/brustkrebs>.
7. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gesellschaft. Brustkrebs: Risiken und Vorbeugung [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2024]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/brustkrebs/risikofaktoren>.
8. Nelson HD, Zakher B, Cantor A et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156(9): 635-648. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006>.
9. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. Med Clin North Am 2017; 101(4): 725-741. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.005>.
10. Supplemental Screening as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening in People With Dense Breasts: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2023; 23(9): 1-293.
11. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP 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. <https://dx.doi.org/10.7326/M15-1789>.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>.
13. Zentrum für Krebsregisterdaten. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) [online]. 2024 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3672/KFE-RL_2024-08-15_iK-2025-01-01.pdf
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Brustkrebs-Früherkennung – Mammographie-Screening-Programm [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/erwachsene/krebsfrueherkennung/mammographie-screening/>.
16. Mammographie Screening - Eine Entscheidungshilfe - Programm zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 75 Jahren. [online]. 2023 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2232/2023-09-21_G-BA_Entscheidungshilfe_Mammographie_bf.pdf.
17. Blume J. Drews M. Kalinowski I. IGeL-Markt in Deutschland - Ergebnisse der Repräsentativbefragung gesetzlich Krankenversicherter. Medizinischer Dienst Bund, Aserto; 2024. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2024_12_03_PK_IGeL_Report_2024/IGeL-Bericht_2024_lang.pdf.
18. Bennett A, Shaver N, Vyas N et al. Screening for breast cancer: a systematic review update to inform the Canadian Task Force on Preventive Health Care guideline. Syst Rev 2024; 13(1): 304. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-024-02700-3>.
19. Duffy S, Vulkan D, Cuckle H et al. Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: long-term follow-up of the UK Age RCT. Health Technol Assess 2020; 24(55): 1-24. <https://dx.doi.org/10.3310/hta24550>.
20. Mathes T. EVIDENZ AUSFÜHRlich - Ultraschall der Brust zur Krebsfrüherkennung. Essen: Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS); 2018. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/US_Brust_Evidenz_kompakt_final.pdf.
21. Pieritz A. Individuelle Gesundheitsleistungen – Rechnung nach GOÄ. Dtsch Arztebl International 2008; 105(31-32): A-1706.
22. Glechner A, Wagner G, Mitus JW et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. Cochrane Database Syst Rev 2023; 3(3): CD009632. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009632.pub3>.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. Bmj 2017; 358: j4008. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
24. Higgins JPT SJ, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. 2023. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj 2019; 366: l4898. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj 2008; 336(7650): 924-926. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

27. Henderson JT, Webber EM, Weyrich M et al. In: Screening for Breast Cancer: A Comparative Effectiveness Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): 2024.
28. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T et al. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6).
29. Harada-Shoji N, Suzuki A, Ishida T et al. Evaluation of Adjunctive Ultrasonography for Breast Cancer Detection Among Women Aged 40-49 Years With Varying Breast Density Undergoing Screening Mammography: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4(8): e2121505. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21505>.
30. Ohuchi N, Ishida T, Kawai M et al. Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START): research design. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(2): 275-277. <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyq214>.
31. Lee JM, Arao RF, Sprague BL et al. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. *JAMA Intern Med* 2019; 179(5): 658-667. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.8372>.
32. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R et al. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol* 2018; 101: 24-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.022>.
33. Chae EY, Kim HH, Cha JH et al. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. *J Ultrasound Med* 2013; 32(9): 1573-1578. <https://dx.doi.org/10.7863/ultra.32.9.1573>.
34. Chough DM, Berg WA, Bandos AI et al. A Prospective Study of Automated Breast Ultrasound Screening of Women with Dense Breasts in a Digital Breast Tomosynthesis-based Practice. *J Breast Imaging* 2020; 2(2): 125-133. <https://dx.doi.org/10.1093/jbi/wbaa006>.
35. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging* 2013; 37(3): 480-486. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.09.018>.
36. Starikov A, Drotman M, Hentel K et al. 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound: which should be used for the different breast densities in breast cancer screening? *Clin Imaging* 2016; 40(1): 68-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.10.001>.
37. Tohno E, Umemoto T, Sasaki K et al. Effect of adding screening ultrasonography to screening mammography on patient recall and cancer detection rates: a retrospective study in Japan. *Eur J Radiol* 2013; 82(8): 1227-1230. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.02.007>.
38. Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB et al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2024; 331(22): 1918-1930. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.5534>.
39. Fechtelpeter D HT, Keller S, Koch K, Scheibler F, Waltering A, Wegmann M, Zschorlich B. Einladungsschreiben und Merkblatt zum Mammographie-Screening -Rapid Report. [online]. 2015 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/p14-02_rapid-report_einladungsschreiben-und-merkblatt-zum-mammographie-screening.pdf.
40. Angelescu K BC, Felsch M, Groß W, Hermanns T, Kölsch H, Markes M, Sauerland S, Störchel M. Überprüfung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening-Programm. . Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. URL: https://www.iqwig.de/download/s21-01_altersgrenzen-im-mammografie-screening-programm_abschlussbericht_v1-1.pdf.

41. Fechtelpeter D KS, Koch K, Lampert U, Scheibler F, Schürmann C, Wegmann M, Zschorlich B. Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Mammographie-Screening. [online]. 2017 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/p14-03_abschlussbericht_einladungsschreiben-und-entscheidungshilfe-zum-m.pdf.
42. Die Bundesregierung. Bekanntmachung einer Empfehlung der Strahlenschutzkommission (Evaluierung von Nutzen und Risiken im qualitätsgesicherten Mammographie-Screening in Deutschland) [online]. 2008 [Zugriff: 09.01.2025]. URL: https://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_20012009_RSII2170272.htm.
43. Bundesamt für Strahlenschutz. Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren. Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz. BfS-44/22. URN: urn:nbn:de:0221-2022102634826 2022. URL: https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2022102634826/6/44-22-WissBericht_MSP70.pdf.
44. Gummersbach E FA, Lubisch D, in der Schmitt J, Pentzek M, Leve V. Was motiviert Frauen zur Teilnahme am Mammographiescreening? Ergebnisse einer qualitativen Analyse von Interviews. Prävention und Gesundheitsförderung 2024; 1: 117-124.
45. Bond M, Pavey T, Welch K et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. Health Technol Assess 2013; 17(13): 1-170, v-vi. <https://dx.doi.org/10.3310/hta17130>.
46. Solbjør M, Forsmo S, Skolbekken JA et al. Psychosocial consequences among women with false-positive results after mammography screening in Norway. Scand J Prim Health Care 2018; 36(4): 380-389. <https://dx.doi.org/10.1080/02813432.2018.1523985>.
47. Bolejko A, Zackrisson S, Hagell P et al. A roller coaster of emotions and sense--coping with the perceived psychosocial consequences of a false-positive screening mammography. J Clin Nurs 2014; 23(13-14): 2053-2062. <https://dx.doi.org/10.1111/jocn.12426>.
48. Abu Abeeih E, AbuAbeileh Z. Comparative Effectiveness of Mammography, Ultrasound, and MRI in the Detection of Breast Carcinoma in Dense Breast Tissue: A Systematic Review. Cureus 2024; 16(4): e59054. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.59054>.
49. Mizzi D, Allely C, Zarb F et al. Examining the effectiveness of supplementary imaging modalities for breast cancer screening in women with dense breasts: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2022; 154: 110416. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110416>.
50. Yang L, Wang S, Zhang L et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 499. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06992-1>.
51. Zeng A, Brennan ME, Young S et al. The Effect of Supplemental Imaging on Interval Cancer Rates in Mammography Screening: Systematic Review. Clin Breast Cancer 2022; 22(3): 212-222. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.011>.

Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Systematische Übersichten

nicht E1

Supplemental Screening as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening in People With Dense Breasts: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2023; 23(9): 1-293. [10]

nicht E6

Abu Abeelh E, AbuAbeileh Z. Comparative Effectiveness of Mammography, Ultrasound, and MRI in the Detection of Breast Carcinoma in Dense Breast Tissue: A Systematic Review. *Cureus* 2024; 16(4): e59054. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.59054> [48]

Mizzi D, Allely C, Zarb F et al. Examining the effectiveness of supplementary imaging modalities for breast cancer screening in women with dense breasts: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2022; 154: 110416. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110416> [49]

Yang L, Wang S, Zhang L et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 499. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06992-1> [50]

Zeng A, Brennan ME, Young S et al. The Effect of Supplemental Imaging on Interval Cancer Rates in Mammography Screening: Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(3): 212-222. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.011> [51]

RCT

keine Studien im Volltext-Screening ausgeschlossen

Anhang 2: Recherchestrategien

PubMed Recherche (syst. Review) Früherkennung von Brustkrebs mittels Ultraschall – geändertes Update – 15.01.25

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 051

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	breast neoplasms[mh]	362,986
2	breast[mh]	55,348
3	breast[tiab] OR mamma*[tiab]	1,002,463
4	#2 OR #3	1,009,733
5	cancer[mh]	4,060,833
6	cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab]	2,945,353
7	neoplasms[mh]	4,060,833
8	neoplasm*[tiab] OR neoplasia*[tiab]	393,207
9	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]	2,205,497
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	5,329,523
11	#4 AND #10	557,142
12	#1 OR #11	594,633
13	ultrasonography[mh]	505,235
14	ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab] OR ultrasound*[tiab]	491,349
15	#13 OR #14	751,730
16	#12 AND #15	20,456
17	cochrane database of systematic reviews[ta]	16,839
18	search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab]	738,459
19	meta analysis[pt]	209,982
20	#17 OR #18 OR #19	804,035
21	#16 AND #20	521
22	comment[pt] OR letter[pt] OR editorial[pt]	2,301,895
23	#21 NOT #22	517
24	animals[mh] NOT humans[mh]	5,296,414
25	#23 NOT #24	517
26	((#25) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2017/11"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	264

Suchschritt 20: Medline systematische Reviews Suchfilter (high specificity)

(Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5)

Epistemonikos Recherche (syst. Review) Früherkennung von Brustkrebs mittels Ultraschall – geändertes Update – 16.01.25

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 051

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	(title:(breast OR mamma*) OR abstract:(breast OR mamma*)) AND (title:(cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR neoplasia OR tumor* OR tumour*) OR abstract:(cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR neoplasia OR tumor* OR tumour*)) AND (title:(ultrasonograph* OR echograph* OR sonograph* OR ultrasound*) OR abstract:(ultrasonograph* OR echograph* OR sonograph* OR ultrasound*)) / systematic review / 2017 – 2025 / no pmc	90

Treffer: 29 (61 doppelt)

RCT:

PubMed Recherche (RCT) Früherkennung von Brustkrebs mittels Ultraschall – geändertes Update – 29.01.25

(durchgeführt von: C. Preuß)

IGeL Nr. 051

Amado Nr. 2153

Search	Query	Results
1	breast neoplasms[mh]	363,574
2	breast[mh]	55,393
3	breast[tiab] OR mamma*[tiab]	1,004,293
4	#2 OR #3	1,011,563
5	cancer[mh]	4,066,322
6	cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab]	2,952,755
7	neoplasms[mh]	4,066,322
8	neoplasm*[tiab] OR neoplasia*[tiab]	393,772
9	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]	2,210,274
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	5,339,372
11	#4 AND #10	558,319
12	#1 OR #11	595,813
13	ultrasonography[mh]	505,731
14	ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab] OR ultrasound*[tiab]	492,503
15	#13 OR #14	753,045
16	#12 AND #15	20,517
17	randomized controlled trial[pt]	631,784
18	controlled clinical trial[pt]	722,546
19	randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab]	1,217,199
20	clinical trials as topic[mesh:noexp]	204,233
21	trial[ti]	327,140
22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1,672,455
23	animals[mh] NOT humans[mh]	5,300,991
24	#22 NOT #23	1,542,454

Search	Query	Results
25	#16 AND #24	993
26	((#25) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND (("2021/04"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	311

Suchschritt 22: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity- and precision-maximizing** (Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook)

Anhang 3: Auswahlprozess Leitreview

