

# MRSI (Magnet Resonance Spectroscopy Imaging) zur Diagnostik des Prostata-Karzinoms

Ein Update zum Bericht aus 2012

Oktober 2016

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
1031 Wien, Kundmanngasse 21  
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
[ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Einleitung .....	6
1.1.1	Indikation und therapeutisches Ziel .....	6
1.1.2	Beschreibung der Technologie .....	6
1.2	Methoden .....	7
1.3	Ergebnisse .....	7
1.3.1	Verfügbare Evidenz.....	7
1.3.2	Diagnostische Genauigkeit.....	7
1.4	Diskussion.....	8
1.5	Zusammenfassung.....	9
<b>2</b>	<b>Summary.....</b>	<b>9</b>
2.1	Introduction .....	9
2.1.1	Health Problem .....	10
2.1.2	Description of Technology .....	10
2.2	Methods .....	10
2.2.1	Results .....	10
2.2.2	Available evidence .....	11
2.2.3	Clinical effectiveness.....	11
2.2.4	Reimbursement.....	11
2.3	Discussion.....	11
<b>3</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Scoping Prozess .....</b>	<b>17</b>
6.1	Einschlusskriterien .....	17
6.2	Ausschlusskriterien .....	18
<b>7</b>	<b>Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention .....</b>	<b>19</b>
7.1	Übersicht über die Art der Erkrankung.....	19
7.1.1	A0002 Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment? 19	
7.1.2	A0003 Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung? .....	19
7.1.3	A0005 Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)? 20	
7.1.4	A0007 Welche ist die Zielpopulation der Intervention? .....	20

7.1.5 A0023 Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation? .....	20
7.1.6 A0024 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis? .....	21
7.2 Diskussion Kapitel 5 .....	24
<b>8 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention.....</b>	<b>25</b>
8.1.1 B0001 Was sind die Intervention und ihre Alternativen? .....	25
8.1.2 B0002 Welches ist der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen? .....	27
8.1.3 B0004 Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an? .....	29
8.1.4 B0005 In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt? .....	29
8.1.5 B0010 Welche Art von Daten und Aufzeichnungen sind erforderlich, um die Intervention zu monitoren? .....	30
8.1.6 A0021 Wie wird die Intervention derzeit erstattet? .....	30
<b>9 Diagnostische Genauigkeit .....</b>	<b>31</b>
9.1 Methodik.....	31
9.2 Ergebnisse .....	32
9.2.1 D0012 Welchen Effekt hat die Intervention auf die Lebensqualität? .....	32
9.2.2 D0007a Wie beeinflusst die Technologie die Genauigkeit und Wirksamkeit weiterer Interventionen? Ist die Tesla-Höhe beim mpMRI ausschlaggebend? .....	32
9.2.3 D0020 Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Krankheitserkennung? .....	33
9.2.4 D1001 Wie hoch ist die Testgenauigkeit im Vergleich zum Referenzstandard? .....	33
9.2.5 D1003 Welcher ist der Referenzstandard und wie wahrscheinlich ist die richtige Befunderhebung dadurch? .....	42
9.2.6 D1005 Welcher ist der optimale Grenzwert im Kontext? .....	42
9.3 Diskussion zur Effektivität.....	43
<b>10 Kosteneffektivität .....</b>	<b>44</b>
10.1 Entscheidungsanalyse: Effektivität des MSRI vor Biopsie zur Diagnose bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom.....	44
10.1.1 Hintergrund .....	44
10.1.2 Modellbeschreibung .....	45
10.1.3 Ergebnisse.....	51
10.1.4 Szenarioanalyse .....	52
10.1.5 Sensitivitätsanalyse.....	54
10.1.6 Deterministische Sensitivitätsanalyse .....	54

10.1.7	Probabilistische Sensitivitätsanalyse.....	55
10.1.8	Limitationen .....	56
10.1.9	Diskussion zur Entscheidungsanalyse .....	56
10.1.10	Conclusio .....	58
<b>11</b>	<b>Sicherheit.....</b>	<b>59</b>
	<b>Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ .....</b>	<b>62</b>
<b>1.</b>	<b>METHODIK.....</b>	<b>62</b>
1.1	Generelle Methodenbeschreibung.....	62
11.1	Qualität der Evidenz .....	62
1.1.1	Dokumentation der Suchstrategie(n) .....	62
1.1.2	Flow chart der Studiauswahl.....	67
1.1.3	Evidenztabelle aus den inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit .....	68
1.1.4	Risk of Bias Tabelle.....	79
	<b>Anhang 2: Checklist für potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte.....</b>	<b>85</b>
<b>12</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>86</b>

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

### **Disclaimer**

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

### **Autorenteam**

Autor(in)	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD Aline Dragosits MA (Entscheidungs-Analyse) Mag. Nicoletta Malbaski (Entscheidungs-Analyse)
Reviewer(in)	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth

### **Kontakt**

ewg@hvb.sozvers.at

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Ziel der Arbeit war das Update zum Bericht Magnet Resonance Spectroscopy Imaging MRSI zur Diagnostik des Prostatakarzinoms aus 2012. Es wurde die Perspektive der Leistungsvorhaltung zur Diagnostik des Prostatakarzinoms eingenommen und daher die Fragestellung von MRSI als einem Parameter im multiparametrischen Magnetresonanz Imaging (mpMRI) auf alle mpMRI Methoden (T2W, DCE, DWI) und deren Kombinationen erweitert.

Aus der Anfrage zur Leistungserstattung im niedergelassenen Bereich über die Sozialversicherung ergibt sich ein Zusammenhang mit einer möglichen Auslagerungsthematik aus dem intra- in den extramuralen Bereich.

### 1.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 13,6% das weltweit am zweithäufigsten diagnostizierte Karzinom bei Männern. In den USA wird über die Lebenszeit schätzungsweise einer von sechs Männern mit einem PCa diagnostiziert, einer von 36 wird daran sterben. (1)

Das PCa entwickelt sich in verschiedenen Bereichen der Prostata, 70-80% (1) bzw. bis zu 70% (2) in der peripheren Zone und 10-20% (1) bzw. 10-15% (2) in der tranistionalen Zone. Etwa 5% (1) bzw. 15-20% (2) treten in der zentralen Zone auf, die letzteren sind die aggressiveren und breiten sich eher auf andere Organe aus.

Der übliche Diagnoseweg ist ein erhöhter PSA Wert, ein positiver Tastbefund bei der rektalen Untersuchung, die Einbeziehung der Risikofaktoren (vorwiegend zunehmendes Alter) und danach eine weiterführende Untersuchung, wie Biopsie oder eben davor ein mpMRI.

Die üblichen Behandlungsmöglichkeiten sind Beobachtung (bei geringem Risiko, bei Operationskontraindikation), radikale Prostatektomie, Bestrahlung/ medikamentöse Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie).

Details siehe Kapitel 5.

### 1.1.2 Beschreibung der Technologie

Die einzige valide Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die Biopsie mit histologischem Befund.

Ein mpMRI ist eine weiterführende, vertiefende Diagnostik bei erhärtetem Verdacht und negativer Biopsie oder zur genauen Lokalisierung vor OP oder fokaler Behandlung.

Das MRI – vor allem unter Verwendung verschiedener zusätzlicher Parameter (“multiparametrisch”) dient vor allem der genauen Tumorlokalisierung z.B. vor der OP oder vor einer Biopsiewiederholung, bzw. als Bildgebung für die Biopsie.

Weiterführende Parameter für eine genauere Bildgebung bedürfen zusätzlicher Erfahrung und Zeit (6-12 Minuten Aufenthalt des Patienten im MRI) für die Anwendung.

Ein mpMRI bedarf einer erfahrenen Interpretation.

Details siehe Kapitel 6.

## 1.2 Methoden

Es wurde ein Rapid Assessment unter Verwendung der adaptierten Formatvorlage der EUnetHTA erstellt. Es erfolgte eine systematische Suche in Pubmed, Cochrane library, POP Db, sowie die Sichtung bekannter Literatur aus Österreich (LBI HTA). Die Suche wurde als Update auf die letzten 5 Jahre eingegrenzt und im August 2016 erstellt. Die Studienauswahl erfolgte von zwei Personen unabhängig, die Qualitätsbeurteilung der Übersichtsarbeiten mittels PRISMA (3), der diagnostischen Studien mittels STARD (4). Inkludiert wurden Studien mit Angaben zu Sensitivität und Spezifität oder Daten, aus denen jene berechnet werden konnte.

Der Effektivitätsanalyse wurde eine Kosten-Entscheidungsanalyse angeschlossen, wobei die Basisparameter aus den gepoolten bzw. zusammengefassten Ergebnissen des Review und teilweise aus Kosten-Effektivitätsstudien verwendet wurden. Details siehe Kapitel 10.

## 1.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 154 Studien gesichtet und 29 Studien für die Datenauswertung verwendet, davon 8 Übersichtsarbeiten.

### 1.3.1 Verfügbare Evidenz

Niedrig = Aufgrund der großen Heterogenität der Ergebnisse in den Studien zur Testgenauigkeit ist eine generelle Aussage limitiert. Der wahre Effekt einer mpMRI Untersuchung zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms, zur Lokalisierung und zur Verlaufsbeobachtung scheint je nach Anwender/ Setting/ Beurteilung deutlich zu variieren.

### 1.3.2 Diagnostische Genauigkeit

Die Ergebnisse aus den inkludierten Studien zur diagnostischen Genauigkeit sind in der nachfolgenden Tabelle nach Anwendung dargestellt. Dabei wird jeweils der Range der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in den Studien ausgewiesen.

	Generelle Entdeckung eines Pca		Entdeckung eines signifikanten Pca		Active surveillance	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
<b>DWI</b>	55-92%	39-83%	10-75%	77-95%	75%	
<b>MRSI</b>	45-92%	46-89%	20-40%		66-77%	83-97%
<b>DCE</b>	49-79%	52-69%	27-70%	93%		
<b>T2W</b>	57-72%	44-73%	0-85%	94%		

<b>mpMRI (onA)</b>	72-98%	12-89%				
<b>DWI+DCE</b>	26-70%		65-80%	73-85%	25-52%	
<b>DWI+DCE+MRSI</b>	46-64%	82%	73%	86%	30-99%	
<b>T2W+MRI+MRSI</b>	29%	100%	33%	100%		
<b>DCE+MRSI</b>	27-71%	48-100%	30%	100%		
<b>MRI (onA)</b>	85%	60%			19-93%	40-78%
<b>T2W+DCE</b>	73%	50%	82%	59%		
<b>DWI+MRSI</b>	29-74%	92-100%	33-75%	66-100%		
<b>T2W+DWI+DCE</b>	81-86%	39-94%	90%	50%		
<b>T2W+DWI+MRSI</b>	71-88%	61-71%	80%	76%		
<b>T2W+DCE+MRSI</b>	73%	47%	83%	57%		
<b>T2W+DWI</b>	72-79%	67-83%	81%	73%		
<b>T2W+DWI+DCE+MRSI</b>	79%	41%	90%	52%		
<b>MRI+MRSI</b>	84%	73%				
<b>Summe Range</b>	<b>26-98%</b>	<b>12-100%</b>	<b>0-90%</b>	<b>52-100%</b>	<b>19-99%</b>	<b>40-97%</b>

Anmerkung: Die Sensitivität der „Active Surveillance“ bezieht sich darauf, dass ein vorhandenes PCa bereits bekannt ist und selektiver untersucht wird.

Details siehe Kapitel 7.

## 1.4 Diskussion

Der Einsatz des multiparametrischen MRI (z.B. MRSI) erfolgt in der Diagnosekette des Prostatakarzinoms üblicherweise beim symptomatischen Patienten nach digitaler rektaler Untersuchung mit Verdacht und erhöhtem PSA Wert, und zwar entweder vor der Ultraschall-gezielten 12-Stanzen Biopsie oder nach einer solchen.

Durch das mpMRI kann die Lokalisation des Tumors genauer bestimmt werden, sodass z.B. statt 12 nur 4-6 Stanzen zur Gewinnung von Tumormaterial für die Histologie ausreichen könnten. Dazu müssten aber die MRI Bilder die Lokalisation so klar definieren, dass eine transrektale Ultraschall (TRUS) - Biopsie gezielt möglich wird, oder die Biopsie müsste direkt unter mpMRI Sicht erfolgen. Letzteres wäre nur unter multiprofessionellem Einsatz (Urologe und Radiologe) möglich, was derzeit für einen Einsatz im intramuralen Bereich spricht.

80% der Prostatakarzinome sind im peripheren Bereich der Prostata lokalisiert und benötigen aufgrund ihrer Genese keine Therapie, sie streuen nicht, wachsen langsam und erfordern in erster Linie eine aktive regelmäßige Beobachtung auf Veränderung.

Derzeit wird das multiparametrische MRI bei fünf KV-Trägern über den Leistungskatalog angeboten, wobei die Preisgestaltung variiert.

Es entsteht daher ein klassisches ethisches Dilemma zwischen der Perspektive aus Sicht der Gesellschaft zum effizienten Ressourceneinsatz mit bestmöglichem Nutzen für alle und der Sicht des Einzelnen an Prostatakrebs erkrankten (bzw. mit Verdacht auf einen solchen), wenn eine zusätzliche Untersuchung lediglich einige Biopsiestanzen erspart und für 80% der Karzinompatienten keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht.



## 1.5 Zusammenfassung

Insgesamt wurden aus der Literatursuche 29 Studien in die Analyse einbezogen, davon acht Übersichtsarbeiten und/oder Metaanalysen, 13 prospektive und acht retrospektive klinische Studien.

Die Analysen zu mpMRI zeigen eine hohe Inkonsistenz vor allem in der Verwendung der jeweiligen multiparametrischen Zusatzfunktionen im MRI (also DWI, MRSI, DCE oder T2W) bzw. deren Kombinationen, aber auch in der ermittelten Testgenauigkeit selbst. Für die initiale Detektion eines Prostatakarzinoms bewegen sich die Sensitivitätswerte in den Studien zwischen 26 und 98%, die Spezifitätswerte zwischen 12 und 100%. Für die Detektion eines signifikanten (behandlungswürdigen) Prostatakarzinoms liegen die berichteten Sensitivitäten zwischen 0 und 90%, die berichteten Spezifitätswerte zwischen 52 und 100%. (siehe Tabelle 1.2.3 und Details in Kapitel 7)

Die generelle Qualität der untersuchten Studien liegt im Mittelfeld, das heißt es konnten 55% und 70% der Fragen auf der jeweiligen Qualitäts-Checkliste (nach Studienart) positiv beantwortet werden.

**Eine eindeutige Aussage zur Effektivität des mpMRI bei Männern mit Verdacht** auf ein Prostatakarzinom ist derzeit schwierig. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit zeigt sich, dass im Basisfall (Der Basisfall stellt den Grundfall dar, welcher die Modellparameter mit ihrem wahrscheinlichsten Wert berücksichtigt) die TRUS-Biopsie die dominante Diagnosemethode darstellt, da durch die Verwendung dieser Diagnosemethode die Zahl der richtig diagnostizierten Fälle zehn Prozent höher liegt als in der Vergleichsalternative mit vorherigem mpMRI. Dies bezieht sich primär auf die Tatsache, dass die Biopsie die einzige Methode ist, mit der man falsch-positive Befunde ausschließen kann (Spezifität von 100%). Die Kosten für das kombinierte Untersuchungsverfahren (mpMRI + Biopsie) pro untersuchten Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom sind um ca. 43 Prozent höher als in der Vergleichsalternative (Biopsie). Die Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass **das Modell zwar in der Variation der Variablen relativ robust ist, jedoch auf die Sensitivität des mpMRI sowie der TRUS-Biopsie reagiert.**

## 2 Summary

### 2.1 Introduction

The aim of this report is an update for the report from 2012 about MRSI for prostate cancer detection. The view of this report is from a payer perspective for a longterm suitable health system for all. The update also includes a broadening from MRSI to all parameters of mpMRI and all its combinations reported in the studies. (T2W, DCE, DWI)

The topic includes the possibility of outsourcing a service from inpatient to outpatient care.

### 2.1.1 Health Problem

Prostate cancer (PCa) is the most common diagnosed cancer among men worldwide (13,6%). In the US the lifetime estimation of prostate cancer is one out of six men diagnosed with PCa, one out of 36 of the diagnosed men die. (1)

Most PCAs develop in the peripheral zone of the prostate 70-80% (1), (2) and 10-20% (1), (2) in the transitional zone. About 5% (1) or 15-20% (2) develop in the central zone, and these are the most aggressive and spread to other organs.

The usual way of diagnosing a PCa is having an increased PSA level and a suspicious digital rectal examination result, taking into account the risk factors for PCa, mainly the age. The only valid diagnose of a PCa is the histological biopsy result.

The usual management includes watchful waiting for PCa with low risk and in case of contraindication for surgery, and radical prostatectomy and/or radiation therapy for significant PCa.

Details see chapter 5.

### 2.1.2 Description of Technology

A mpMRI is not the first choice for the detection of prostate cancer, but an additional tool for more detailed diagnostic in case of a high suspicion and negative biopsy result or for better localisation of the tumor before surgery or focused treatment.

MRI – and its additional multiparametric features have a good potential for localizing the tumor or for MRI guided biopsy.

Including more parameters within a MRI examination for a more detailed diagnostic needs more time and experience in interpretation. (6-12 minutes stay in the MRI for the patient).

Details see chapter 6.

## 2.2 Methods

We did a Rapid Assessment using the methods and the adapted template from EUnetHTA. A systematic search for literature was done in the databases Pubmed, Cochrane library, POP Db, including literature from Austria (LBI HTA). The search was limited to the last 5 years (update) which was performed in August 2016. The inclusion of the literature was checked by two reviewers independently, the quality assessment was done using PRISMA for systematic reviews and STARD for diagnostic primary studies. We included studies with data for sensitivity or specificity, or with raw data for calculation sensitivity and specificity.

A cost-effectiveness analysis was added.

### 2.2.1 Results

154 studies were scanned and 29 used for data extraction.

## 2.2.2 Available evidence

Low = due to high heterogeneity of the study results for sensitivity and specificity a general conclusion is limited. The true value of an mpMRI examination for detection, localisation or watchful waiting for prostate cancer seems to vary by setting/ experience and interpretation.

## 2.2.3 Clinical effectiveness

	General detection of Pca		Detection of a significant Pca		Active surveillance	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
DWI	55-92%	39-83%	10-75%	77-95%	75%	
MRSI	45-92%	46-89%	20-40%		66-77%	83-97%
DCE	49-79%	52-69%	27-70%	93%		
T2W	57-72%	44-73%	0-85%	94%		
mpMRI (onA)	72-98%	12-89%				
DWI+DCE	26-70%		65-80%	73-85%	25-52%	
DWI+DCE+MRSI	46-64%	82%	73%	86%	30-99%	
T2W+MRI+MRSI	29%	100%	33%	100%		
DCE+MRSI	27-71%	48-100%	30%	100%		
MRI (onA)	85%	60%			19-93%	40-78%
T2W+DCE	73%	50%	82%	59%		
DWI+MRSI	29-74%	92-100%	33-75%	66-100%		
T2W+DWI+DCE	81-86%	39-94%	90%	50%		
T2W+DWI+MRSI	71-88%	61-71%	80%	76%		
T2W+DCE+MRSI	73%	47%	83%	57%		
T2W+DWI	72-79%	67-83%	81%	73%		
T2W+DWI+DCE+MRSI	79%	41%	90%	52%		
MRI+MRSI	84%	73%				
<b>Summe Range</b>	<b>26-98%</b>	<b>12-100%</b>	<b>0-90%</b>	<b>52-100%</b>	<b>19-99%</b>	<b>40-97%</b>

## 2.2.4 Reimbursement

Currently the mpMRI is reimbursed within five health sickness funds in Austria with varying fees.

## 2.3 Discussion

The use of mpMRI is placed within the diagnostic process of a PCa after increased level of PSA and suspicious digital rectal examination, either after a negative biopsy or instead of the TRUS guided biopsy as an mpMRI guided biopsy. The mpMRI is also used before surgery and for disease control of watchful waiting or after radiation therapy.



---

Using mpMRI a detailed localisation of the tumor can be provided, which can be an advantage for a guided biopsy in reduced cores for the histological proof. An mRI guided biopsy needs a multiprofessional setting (radiologist + urologist for biopsy).

80% of PCas are located in the peripheral zone of the prostate and usually need no therapy (just watchful waiting) due to their low malignancy.

An ethical dilemma occurs between the perspective of society for longterm efficient resource allocation with best benefit for all and the perspective of the individual having prostate cancer, if an additional costly diagnostic process leads to the advantage of reduced biopsy cores and for 80% of the patients has no consequences in the therapeutic.

### 3 Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ASVG	Allgemeines Sozialversicherungsgesetz Österreich
Bx	Biopsie
CAR	Canadian Guidelines for radiology
Cho+Cr/Cit	Cholin + Kreatinin/Zitrat
DCE	dynamic contrast enhanced imaging
DWI	diffusion weighted imaging
EAU	European Association of Urology
EBM/ HTA	Evidenzbasierte Medizin/ Health Technology Assessment
ELGA	elektronische Gesundheitsakte
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment
EW	Einwohner
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
H-MRS	proton-MR spectroscopy
Hono	Datenbank im HVB
HVB	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger
ICD	International Classification of Diseases
JA2	zweite Joint Action der EUnetHTA
KV	Krankenversicherung
LBI HTA	Ludwig Boltzmann Institut für HTA
LDF	Leistungs- und Diagnosen orientierte Finanzierung
LOS	Verdachtslevel, Level of suspicion
MEL	medizinische Einzelleistung
MeSH	Medical Subject Headings
mpMRI	multiparametrisches Magnetresonanz Imaging
MRI	Magnetresonanz Imaging
MRSI	Magnet Resonance Spectroscopy Imaging
n	Anzahl
n.a.	not applicable

NL	Niederlande
onA	ohne nähere Angaben
OP	Operation
PCa	Prostatakarzinom
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
POP Db	Datenbank für <i>planned and ongoing projects</i> der EUnetHTA
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
REA	Relative Effectiveness Assessment
ROC/ AUC	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve/ Bereich unter der Kurve
SD	Standardabweichung
STARD	Checkliste für die Qualität von Studien zu diagnostic accuracy
T2W	T2-weighted imaging
TRUS	transrektaler Ultraschall
UK	United Kingdom
USA	United States of America
WP	Arbeitspaket

## 4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Scope/ PICO.....	17
Tabelle 2 diagnostische Empfehlungen in Guidelines.....	23
Tabelle 3 Therapie-Empfehlungen in Guidelines .....	23
Tabelle 4 Guideline Empfehlungen zur Nachbehandlung/ aktiven Beobachtung .....	23
Tabelle 5: intramurale versus extramurale Leistungserbringung.....	24
Tabelle 6 Unterschiede der mpMRI Anwendungen.....	26
Tabelle 7 Gleason Score .....	27
Tabelle 8 Parameter für die Datenextraktion .....	31
Tabelle 9 Tesla Stärken und Performance.....	32
Tabelle 10: Zusammengefasste Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität .....	41
Tabelle 11 Zusammengefasste Ergebnisse zu Biospie Testgenauigkeit.....	42
Tabelle 1: Wahrscheinlichkeiten und Parameter des Modells .....	50
Tabelle 2: Formeln zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten.....	50
Tabelle 3: Berücksichtigte Durchschnittskosten im Modell.....	50
Tabelle 4: Ergebnisse des Analysemodells .....	51
Tabelle 5: Szenarioanalyse des Analysemodells .....	53
Tabelle 6: Variation der Parameter für die deterministische Sensitivitätsanalyse.....	54
Tabelle 13: Evidence profile: efficacy of mpMRI for prostate cancer.....	60
Tabelle 14 Charakteristika der randomisierten Kontrollstudien .....	68
Tabelle 15 Risk of bias – Reviews and metaanalyses checked in PRISMA.....	79
Tabelle 16 Risk of bias – Diagnostic studies checked in STARD.....	81

---

## 5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entscheidungsbaum der gesundheitsökonomischen Analyse .....	48
Abbildung 2: Tornado Diagramm – univariate Sensitivitätsanalyse.....	55
Abbildung 3: probabilistische Sensitivitätsanalyse.....	56



## 6 Scoping Prozess

Es soll eine Abklärung der Indikationen und der Methode MRSI, sowie der Gerätevoraussetzungen (mit oder ohne Rektalspule) für MRSI zur Diagnostik von Prostatakarzinom im Update zum Bericht aus 2012 (5) erfolgen.

Dabei wird auch der Prozess betrachtet, denn die Methode wird auch intramural angeboten mit dem Vorteil der Multidisziplinarität.

Tabelle 1 Scope/ PICO

Beschreibung	Projekt Thematik
<b>Population</b>	Männer mit Verdacht (positiver PSA Test, positiver Tastbefund) auf Prostatakarzinom.  ICD 10 Code: C61 (C00-C75 Bösartige Neubildungen an genau bezeichneten Lokalisationen, als primär festgestellt oder vermutet, ausgenommen lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe; C60-C63 Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane)  Neudiagnostik oder Diagnostik eines Rückfalls nach behandeltem Karzinom, aktive Surveillance
<b>Intervention</b>	MeSH Magnetic Resonance Spectroscopy [E05.196.867.519] zur Diagnostik
<b>Vergleich/ Comparison</b>	histologischer Befund der Prostata
<b>Endpunkte/ Outcomes</b>	Diagnostische Testgenauigkeit wie Sensitivität, Spezifität, positiver/ negativer Vorhersagewert, ROC/ AUC  Patientenrelevanter Nutzen: therapeutische Konsequenz, Lebensqualität, Vermeidung weiterer Untersuchungen, Morbidität

### 6.1 Einschlusskriterien

- Für dieses Update (Überschneidungszeitraum 1 Jahr) werden kontrollierte Primärstudien und aktuellere Übersichtsarbeiten eingeschlossen, welche die (kombinierten) Ergebnisse von mpMRT mit einem Referenztest (Goldstandard) vergleichen.
- Indextest: mpMRI
- Sprache: Englisch, Deutsch
- Zeitraum: Publikationen ab dem Jahr 2011 (die letzten 5 Jahre)

---

## 6.2 Ausschlusskriterien

- Staging (Stadieneinteilung)
- Fallstudien, Briefe, narrative Reviews
- Methoden- oder Technikvergleich

## 7 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

### 7.1 Übersicht über die Art der Erkrankung

#### 7.1.1 A0002 Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 13,6% das weltweit am zweithäufigsten diagnostizierte Karzinom bei Männern. In den USA wird über die Lebenszeit schätzungsweise einer von sechs Männern mit einem PCa diagnostiziert, einer von 36 wird daran sterben. Lemaitre 2015 (1)

Das PCa ist charakterisiert durch zwei Haupttypen der Entwicklung: schnell und langsam.

Die langsam-wachsenden Tumore betreffen 85% aller PCAs und sind meist begrenzt auf die Prostata selbst. Bei solchen Fällen kann die Behandlung in einer *aktiven Beobachtung* bestehen.

Die zweite Variante des PCAs entwickelt sich schnell und metastasiert von der Prostata in andere Organe, vorwiegend in die Knochen. Knochenmetastasen sind nicht heilbar und haben einen hohen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität. (1)

Das PCa entwickelt sich meist in bestimmten Bereichen der Prostata, 70-80% (1) bzw. bis zu 70% (2) in der peripheren Zone und 10-20% (1) bzw. 10-15% (2) in der tranistionalen Zone. Etwa 5% (1) bzw. 15-20% (2) treten in der zentralen Zone auf, die letzteren sind jedoch die aggressiveren und breiten sich eher auf andere Organe aus.

#### 7.1.2 A0003 Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?

Die Ätiologie der Erkrankung wird kontroversiell diskutiert, allerdings sind einige Risikofaktoren identifiziert. Die wichtigsten sind die Familienanamnese, Ethnie (dunkelhäutige Männer aus Afrika, Afroamerikaner, Männer aus der Karibik) und vor allem höheres Alter. (2)

Die Karzinomausbreitung erfolgt auf drei möglichen Wegen: direkt (lokal) ins Rektum oder in die Blase, Verbreitung durch die Lymphkanäle zu den Beckenlymphknoten, oder über die Blutbahn zu den Organen oder Knochen. Klinisch kann die Ausbreitung klassifiziert werden als lokalisiert (betroffen ist nur die Prostata selbst), metastasierend (Verbreitung außerhalb der Prostata) und hormonrefraktär (wenn das Karzinom auf Hormongabe nicht anspricht). (2)

Die Prognose für Patienten mit Prostatakarzinom ist von mehreren Faktoren abhängig, vom Stadium der Erkrankung (lokalisiert oder metastasiert), dem Grad der Zell - Entdifferenzierung (histologischer Befund über die Aggressivität, gemessen mit dem Gleason Summen Score), PSA Befund, und Größe und Volumen des Karzinoms. Seit Einführung der PSA Testung erfolgte eine Verlagerung hin zur Erkennung in früheren Erkrankungsstadien, die Mehrzahl der Männer ist daher zum Zeitpunkt der Diagnose im frühen (lokalisierten) Stadium (ca. 80%). Es wird geschätzt, dass asymptomatische Männer, bei denen PCa durch eine Biopsie nach erhöhtem PSA Wert diagnostiziert wurde, zu 50% keiner Therapie

bedürfen. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit klinisch diagnostiziertem PCa hat der Tumor die Organgrenze überschritten, etwa ein Drittel zeigt bereits einen Befall anderer Organe. (2)

## **Auswirkungen der Erkrankung auf Individuum und Gesellschaft**

### **7.1.3 A0005 Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?**

Viele Männer haben einen erhöhten PSA Wert und/ oder einen Verdacht auf ein Prostatakarzinom, aber eine negative Biopsie. Dazu gibt es zwei Möglichkeiten: entweder das Karzinom wurde mit der Biopsie nicht erreicht (falsch-negativ) oder es besteht tatsächlich kein Karzinom (richtig-negativ). Diese Situation kann zu einer unangenehmen Unsicherheit und Angst beim Patienten und bei seinen Angehörigen führen, einer reduzierten Lebensqualität also. Die meisten Männer, bei denen ein solcher Verdacht bei negativer Biopsie besteht, sind asymptomatisch. Symptome entstehen meist erst, wenn die Prostata an Größe zunimmt oder das Karzinom sich ausbreitet. Die Symptome sind dann häufiges Urinieren, Probleme beim Starten oder Stoppen des Urinflusses, brennende Schmerzen oder Blut im Urin.

Aus Sicht des Behandlungssystems werden viele Ressourcen an Zeit und Geld an Männer mit Verdacht auf Prostatakarzinom und negativer Biopsie verwendet. Diese Männer werden üblicherweise alle 3-6 Monate zur Kontrolle mittels PSA Test einberufen, und es besteht ein Risiko der verzögerten Diagnosefindung und einem Fortschreiten der Erkrankung. (2)

## **Zielpopulation**

### **7.1.4 A0007 Welche ist die Zielpopulation der Intervention?**

Männer mit Verdacht auf Prostatakarzinom (aufgrund von Symptomen und/oder rektalem Tastbefund, unter Einbeziehung der Risikofaktoren) und erhöhtem PSA Befund vor Erstbiopsie oder nach negativer Biopsie.

### **7.1.5 A0023 Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation?**

Im Jahr 2012 wurden 4.532 Neuerkrankungen an einem Prostatakarzinom erfasst (6), das sind 64,1 Fälle pro 100.000 Männer bei einem Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr von 7,6%. Im ersten Jahr der derzeit verfügbaren Erfassung (1983) waren 1.778 Männer neu erkrankt, das waren 37,6 pro 100.000 mit einem Erkrankungsrisiko von 3,4% vor dem 75. Lebensjahr. Die höchste Inzidenz in Österreich war im Jahr 2003 mit 5.984 Neuerkrankten, 103/100.000 und 12,4% Erkrankungsrisiko vor dem 75. Lebensjahr dokumentiert.

Im Jahr 2012 starben 1.116 Männer an einem Prostatakarzinom (13,5/100.000 EW, 0,7% unter 75 Jahren), im Jahr 1983 starben 898 Männer an Prostatakarzinom (19,2/100.000 männliche Einwohner, 1,3% vor dem 75. Lebensjahr). Den höchsten absoluten Mortalitätsanteil verzeichnet Österreich im Jahr 2000 mit 1.229 an Prostatakarzinom Verstorbenen (21,7/100.000 EW, 1,2% vor dem 75. Lebensjahr). (6)

Im Jahresdurchschnitt (2010/2012) wurden 61,1% aller neu entdeckten Prostatakarzinome im lokalisierten Stadium entdeckt, bei 19,8% ist das Stadium nicht dokumentiert, bei 11,3%

war das Karzinom lokalisiert und bei 4,3% disseminiert. 3,5% wurden erst posthum festgestellt. (6)

Die genaue Anzahl der Zielpopulation ist unklar und mit der Zahl der inzidenten Fälle nicht ident.

## **Derzeitiges Management der Erkrankung**

### **7.1.6 A0024 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?**

Die übliche Diagnostik des Prostatakarzinoms erfolgt über den PSA Test (Prostata spezifisches Antigen im Serum), digitale rektale Untersuchung und transrektale Ultraschallgeführte (TRUS)-Biopsie. Zur definitiven Diagnostik ist eine histologische Abklärung erforderlich, und die Gewebeprobe kann nur invasiv aus der Biopsiestanze oder aus operativ entnommenem Gewebe gewonnen werden. Allerdings hat die Standard-Sextanten Biopsie mittels TRUS eine geringere Sensitivität für die Entdeckung maligner Herde und eine Falsch-Negativ-Rate von bis zu 40%. Die Verwendbarkeit zum Staging eines lokalen Prostatakarzinoms ist ebenfalls limitiert, weil die Betroffenheit der Samen Gefäße nicht und extrakapsuläres Wachstum erst bei großem Tumor erkennbar sind. MRI bietet hierfür verschiedene Verbesserungsmöglichkeiten in der Darstellung für die Diagnostik. (7)

#### **Anatomische MRI Sequenzen:**

##### **T1W**

Präkontrast T1W axiale Darstellung zusätzlich zum Routine MRI. Ist ein Tumor vorhanden, zeigt sich dieser über Areale niedriger Intensität im Vergleich zu normalen Zellen. T1W ist beeinflussbar durch Blutungen oder Entzündungen. T1W hat einen limitierten Wert bei der Diagnostik, weil die Abgrenzung von Tumorealen und normalen Zonen schwierig ist und nur mit viel Erfahrung gelingt. (7)

##### **T2W**

Ist die am meisten genutzte MRI Sequenz, weil die zonale Prostataanatomie, die Prostata kapsel, neurovaskuläre Bündel und Samen Gefäße damit am besten darstellbar sind. Tumore zeigen eine Masse geringerer Intensität ohne hyperintense Signale wie beim T1W. Manche Tumore sind allerdings isointens, und auch benigne Konditionen wie Blutungen, Fibrosen, Atrophie, Entzündungen oder Prostatahyperplasie können wie ein Tumor erscheinen. Kleine Tumore (<5mm), speziell in der zentralen und transitionalen Region können übersehen werden. Die berichteten Sensitivitäten für die Krebsentdeckung liegen zwischen 30 und 95%, für lokales Staging bei 30-80% und die Spezifität bei 45-98%. Diese hohen Spannen resultieren aus der Art der benutzten Spule, der Magnetstärke und der Softwaretechnologie, der Tumorgröße und der Erfahrung des Untersuchers. (7)

#### **Funktionale MRI Sequenzen:**

**DWI** (diffusion weighted imaging) und **ADC** (apparent diffusion coefficient) mapping

DWI untersucht die Brownianische Bewegung freien Wassers im intra- und im extrazellulären Raum und wurde primär für die Schlaganfalldiagnostik verwendet. Eine normale Prostata ist reich an Glandulargewebe, das höhere Wasserdiffusionsraten aufweist. ADC Mapping erlaubt die quantitative Analyse der DWI durch die Messung des Grades der Diffusion. 3-Tesla Scanner mit höheren b-Werten (meist 1000 s/mm<sup>2</sup>) und paralleler Bildgebung bieten

im Vergleich zu 1,5 Tesla MRI eine höhere Auflösung und raschere Aquisitionszeit bei weniger Artefakten durch die Nutzung der endorektalen Spule. DWI braucht kein intravenöses Kontrastmittel und kann einfach und ohne zusätzliche Software durchgeführt werden, geht schnell und ist einfach zu interpretieren. Die Limitation von DWI ist seine leichte Beeinflussbarkeit durch die Magnet-Störfähigkeit, die eine exakte Lokalisation erschweren kann. Für die Entdeckung kleiner Tumoren sollte zusätzlich ein DCE-MRI gemacht werden. (7)

#### **DCE-MRI** (dynamic contrast enhanced imaging)

DCE-MRI ist ein sichtbarer Biomarker für die Diagnostik des Prostatakarzinoms. Es stellt die Gefäßsituation, die Durchblutung und die vaskuläre Permeabilität des Gewebes dar. Prostatatumore zeigen schnelle Anreicherung und raschen Washout des Biomarkers, aber kleine Tumore und andere Veränderungen wie Entzündungen sind schwieriger zu differenzieren. Das Basisprinzip der DCE-MRI basiert auf Veränderungen im intrazellulären, extravaskulären extrazellulären und mikrovaskulären Kompartiment über die Veränderungen im Blutfluss, der mikrovaskulären Permeabilität und der mikrovaskulären Umgebung. DCE-MRI wird üblicherweise mit 2D- oder 3D-T1W Gradient Echo Sequenzen erstellt. Ein MRI Scanner mit mehr als 3 Tesla kann Verrauschungen durch zu hohe Auflösung erzeugen. (7)

#### **H-MRS** (proton-MR spectroscopy)

H-MRS liefert Information über die Metaboliten-Konzentrationen in der Prostata und zeigt damit neben der genauen Lokalisation auch die Aggressivität des Tumors an. Ein Adenokarzinom ist durch eine signifikante Reduktion von Ziträt, erhöhtes Cholin und eine erhöhte Cholin-Ziträt bzw. Cholin + Kreatinin – Ziträt Relation im 3D-HMRS vom benignen Prostatagewebe unterscheidbar. H-MRS zeigt eine Sensitivität zwischen 65 und 92% und eine Spezifität zwischen 49 und 80% für die Karzinomdetektion. H-MRS kann kleine extrakapsulär streuende Tumore übersehen. Die Kombination von DWI und H-MRS kann die Spezifität auf 90% erhöhen. Nachteile der H-MRS sind die lange Akquisitions- und Nachbereitungszeit (Patienten müssen ca. 6 Minuten im MRI sein), die einer hohen Untersucherkompetenz und spezieller Hochfeld-MRI Geräte bedürfen. H-MRS kann mit Anwendung einer endorektalen Spule erfolgen und bietet damit ein 3D-chemisches Veränderungsbild hoher Auflösung. (7)

## Guidelines

Tabelle 2 diagnostische Empfehlungen in Guidelines

Guideline-Quelle	Diagnostik (Evidenzlevel, Empfehlungslevel)
European Association of Urology (EAU) (8)	<p><b>Verdacht</b> bei rektaler Untersuchung und erhöhtem PSA Wert. (2b, A)</p> <p><b>Biopsie</b> unter Lokalanästhesie (1a, A), und antibiotischer Abschirmung (1b, A). 10-12 Stanzten aus der peripheren Zone unter Ultraschallsicht (2a, B).</p> <p><b>Wiederholte Biopsie:</b> mpMRI bei bestehendem Verdacht und negativer Biopsie. Biopsie aller mpMRI detektierten Läsionen.</p> <p><b>Staging:</b> (nur) bei vorwiegendem Gleason 4 (mehrere Stanzten) Nutzung von mpMRI für Staging und Metastasensuche</p>
American Urological Association (9)	Keine Erwähnung von mpMRI in den Guidelines, Abstracts sämtlicher Studien zu mpMRI auf der Website der AUA verfügbar
Canadian Guidelines (10)	Bei Patienten Verdacht trotz negativem TRUS und wiederholt negativen Biopsien kann mpMRI mit endorektaler Spule verdächtige Areale für gezielte Biopsie aufspüren. (A)

Tabelle 3 Therapie-Empfehlungen in Guidelines

Guideline-Quelle	Therapie
European Association of Urology (EAU) (8)	<p><b>Low risk PCa</b></p> <p><b>Watchful waiting (WW)</b> bei OP-Risiken und geringer Lebenserwartung (hohes Alter) (A)</p> <p><b>Active surveillance (AS)</b> Bei Patienten mit low risk, &gt;10 Jahren Lebenserwartung, PSA &lt;=10, Gleason Scores &lt;=6 bei &lt;= 2 positiven Biopsiestanzen (A). Follow up basierend auf rektaler US und PSA. Keine Vorgaben zum optimalen Intervall.</p> <p><b>Radikale Prostatektomie (RP)</b> Nur bei Lebenserwartung von &gt;= 10 Jahren (A) anbieten, keine Lymphknotenentfernung bei low-risk PCa.(A)</p> <p><b>Radiotherapie (RT)</b> Low-dose rate Brachytherapie, maximale Dosierung 74-78 Gy. (A)</p> <p><b>Kryotherapie</b> Nur im Studiensetting bei Information über fehlenden Langzeitnutzen (C)</p> <p><b>Fokale Behandlung:</b> nicht außerhalb von Studiensettings anbieten (A)</p> <p><b>Suppression mit Androgenen:</b> unpassend (A)</p>
	<p><b>Intermediate risk PCa</b></p> <p><b>WW</b> bei OP-Risiken und geringer Lebenserwartung (hohes Alter) (A)</p> <p><b>AS:</b> keine Option</p> <p><b>RP:</b> Bei Patienten mit &gt;10 Jahren Lebenserwartung (A), nervenschonende OP (hier präoperative mpMRI, B), Lymphknoten ex bei &gt;5% Risiko für Befall, (u.a. OP-Methoden spezifisch)</p> <p><b>RT:</b> Low dose 76-78 Gy in Kombination mit Kurzzeit ADT( androgen deprivation therapy) 4-6 Monate (A)</p> <p><b>Androgensuppression:</b> nicht bei asymptomatischen Patienten (A)</p>
	<p><b>High risk PCa</b></p> <p><b>WW</b> bei hohem OP Risiko und/ oder geringer Lebenserwartung</p> <p><b>AS:</b> keine Option (A)</p> <p><b>RP:</b> Nutzung von präoperativem mpMRI für die Selektion von Patienten zur nervenschonenden OP (B)</p> <p><b>RT:</b> 76-78 Gy in Kombination mit Langzeit ADT (2-3 Jahre, A)</p> <p><b>Androgensuppression:</b> nur bei Unmöglichkeit lokaler Behandlung bei symptomatischen Patienten mit PSA &gt;50 und schlecht differenziertem Tumor.</p> <p>*</p>
Canadian Guidelines (10)	mpMRI kann für gezielte Biopsien genutzt werden, wenn vorangegangene Biopsien negativ waren oder zur gezielten Verabreichung fokaler Therapien. (A)

\* Keine Aufzählung der detaillierten Karzinomtherapie aufgrund geringer Bedeutung für mpMRI Diagnostik.

Tabelle 4 Guideline Empfehlungen zur Nachbehandlung/ aktiven Beobachtung

Guideline-Quelle	Nachbehandlung/ Beobachtung
European Association of Urology (EAU) (8)	<b>Staging:</b> Bei Hochrisiko-PCa lokalisiert oder fortgeschritten mpMRI (2b, A)
Canadian Guidelines (10)	mpMRI mit endorektaler Spule kann bei der Detektion der Tumorverbreitung in die Kapsel oder testinale Gefäße hilfreich sein. (B) Zum Monitoring nach Karzinomtherapie ist MRI generell nicht indiziert. In speziellen Fällen mpMRI mit endorektaler Spule zur Evaluierung von intraprostatistischen lokalen und distalen neuen Herden. (B)

## 7.2 Diskussion Kapitel 5

Zusammengefasst zeigen die Inhalte der Diagnoseprozesse folgende wesentliche Merkmale:

- Ein MRI allein ist in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ausreichend
- Weiterführende Parameter für eine genauere Bildgebung – mpMRI - bedürfen zusätzlicher Erfahrung und Zeit (bis zu 6 Minuten Aufenthalt des Patienten im MRI) für die Anwendung
- mpMRI bedarf einer erfahrenen Interpretation
- mpMRI ist nicht das Mittel der ersten Diagnostik eines Prostatakarzinoms, sondern eine weiterführende, vertiefende Diagnostik bei erhärtetem Verdacht

### Das mpMRI in intramuraler Leistungserbringung im Vergleich zum niedergelassenen Institut:

Tabelle 5: intramurale versus extramurale Leistungserbringung

Intramural	Extramural
multiprofessionelle Ausstattung	Radiologie und Urologie getrennt
höhere Wahrscheinlichkeit der kumulierten Erfahrung durch häufigere Anwendungen	unterschiedliche Anwendungshäufigkeit durch Verteilung der Patienten auf die Institute
multidimensionale Einrichtung (MRI, OP, fokale Therapiemaßnahmen)	Eindimensionale Einrichtung (Radiologie-Institut)
zeitnahe Übergänge von Diagnostik und Therapie	Einzeltermine bei verschiedenen Anbietern (Urologe, MRI, ev. Hausarzt, Spital)
kurze Patientenwege	Patient nimmt mehrere Termine in zeitlichem Abstand wahr (üblicherweise nicht am selben Tag)
kurze Kommunikationswege	Befundübermittlung elektronisch (ELGA), schriftlich oder über Patient; Bei Unklarheiten Rückfragen notwendig
Zeitmanagement der Tumorbehandlung akkurat	Zeitmanagement der Tumorbehandlung mit Verzögerungsrisiko



## 8 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

### 8.1.1 B0001 Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

Magnetresonanztomografie (MRT, Kernspintomografie) ist ein diagnostisches Verfahren, bei welchem Atomkerne mit einem magnetischen Moment einem sehr starken äußeren Magnetfeld mit 1,0 - 3,0 Tesla ausgesetzt werden.

Multiparametrische Magnetresonanz-Bildgebung (mpMRI) verwendet zusätzliche diagnostische Parameter gemeinsam mit MRI, weil MRI alleine Prostatakarzinome nicht adäquat erkennen und charakterisieren kann.

MpMRI beinhaltet die Methoden T2WI (T2-weighted imaging), DWI (diffusion weighted imaging), DCEI (dynamic contrast-enhanced imaging) und MRSI (magnetic resonance spectroscopy imaging). In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Methoden der mpMRI dargestellt. (11)

MRSI ist eine Sequenz der multiparametrischen Magnetresonanz-Bildgebung und analysiert die relative Konzentration bestimmter Metaboliten. MRSI unterscheidet Prostatakarzinome von normalem Prostatagewebe auf Basis der Choline plus Kreatinin-zu-Zitrat-Relation. Erhöhtes Cholin und Kreatinin wird in Bereichen mit proliferativem Karzinom beobachtet. Zitrat wird im Prostataepithel normalerweise produziert und ist bei Prostatakarzinom reduziert. MRSI liefert zusätzlich Information zur Aggressivität des Prostatakarzinoms, die Sensitivität von MRSI allein ist 75-89%, die Spezifität 77-91%. MRSI hat die Limitation, dass es viel Zeit und Expertise benötigt, mehr als andere funktionale Sequenzen.(11)

Tabelle 6 Unterschiede der mpMRI Anwendungen

Sequenz	Prinzip	Detektion eines Prostatakarzinoms	Vorteile	Nachteile	Sensitivität	Spezifität
T2WI	Wasseranteil im Gewebe	Niedrige Signalintensität	Hohe Auflösung, scharfe Demarkation der Prostata-kapsel	Tumordetektion in der zentralen oder in der Transitionszone	55%-88%	67%-82%
DWI	Protonendiffusionseigenschaften	Hohe Signalintensität der DWI	Tumordetektion in der zentralen oder Transitionszone	Schlechte Auflösung und Darstellungsverzerrung	65%-84%	77%-87%
DCE	T1WI mit Kontrastmedium	Rasche Anreicherung und Washout	Entdeckung lokaler Wiederverstärkung nach Behandlung	Lange Akquisitionszeit	46%-90%	74%-96%
MRSI	Konzentration von Metaboliten	Erhöhtes Cholin plus Kreatin/Zitrat	Beurteilung der Tumor-Aggressivität	Benötigt mehr Expertise, lange Akquisitionszeit	75%-89%	77%-91%

Tabelle und Sensitivität/ Spezifität aus (11)

### 8.1.2 B0002 Welches ist der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

Die über transrektalen Ultraschall geführte (TRUS) Biopsie ist die generell empfohlene Methode zur Detektion des Prostatakarzinoms. Allerdings ist bei etwa 20% der Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom die erste Biopsie negativ und erst eine wiederholte Biopsie positiv. Auch zeigt sich bei einer erheblichen Anzahl an Patienten ein höherer Gleason Score in der Histologie nach Prostatektomie als in der Biopsie. Diese diagnostische Unsicherheit führt zu wiederholten Biopsien, verzögerter Behandlung oder Überbehandlung. (11)

Der Gleason Score ist eine fünfstufige Beurteilung der Zellentartung des Tumors an entnommenen Biopsiezellen durch den Pathologen/ die Pathologin. Je höher der Gleason Score, desto aggressiver der Tumor. Grundsätzlich werden zwei verschiedene Biopsie-Materialien aus zwei unterschiedlichen Arealen der Prostata gemeinsam beurteilt.

Tabelle 7 Gleason Score

Gleason Score	Bedeutung
1	Scharf begrenzter Knoten, Drüsen gleichförmig, dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer Knoten Drüsen klein und ungleichmäßig Evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf, Drüsen meist ohne Innenraum Verschmolzene Drüsen, Solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf, Keine klaren Drüsen, Solide Bezirke Weitere Veränderungen

<https://www.martini-klinik.de/diagnostik/der-gleason-score/> Quelle: Helpap, B. & Egevad, L. (2006) (3.8.2016)

Der Einsatz von mpMRI zur besseren Testgenauigkeit der Prostatabiopsie hat zugenommen, weil die MRI gezielte Biopsie den potenziellen Vorteil der präzisen Lokalisation eines signifikanten Prostatakarzinoms vor der Biopsie bietet, wodurch eine zielgenaue Risikostratifizierung vor der Behandlung erfolgen kann.

Verschiedene Biopsiemethoden sind möglich, abhängig vom jeweils eingesetzten MRI.

Die erste Methode ist die visuelle Einschätzung der MRI-Ergebnisse für die gezielte TRUS geführten Biopsie, die eine Lernkurve beinhaltet und durch geringes Echtzeit-Feedback limitiert ist, wodurch Inkonsistenzen in der Zielpräzisierung entstehen, dafür sind die zusätzlichen Kosten gering.

Eine weitere Methode ist die Software-registrierte MRI/TRUS Fusions-Biopsie, welche die Limitation der ersten Methode ausgleicht. MRI/TRUS Fusions-Biopsie hat eine größere Reproduzierbarkeit, ist weniger Anwender-abhängig und hat ein besseres Echtzeit-Feedback, allerdings bei höheren zusätzlichen Kosten von Gerät und Software.

Die im MRI unter Sicht (In-bore) MR-geführte Biopsie bietet ein Echtzeit-Feedback für die Biopsienadel-Platzierung, sowie eine bessere Testgenauigkeit. Der Einsatz dieser Methode ist limitiert durch ökonomische Möglichkeiten (teuer) und die Unmöglichkeit der routinemäßigen Probenentnahme in der übrigen Prostata. (inability to routinely sample the remaining prostate).

Aktuell wurde ein MRI-kompatibler Roboter zur Prostatabiopsie als mögliche Untersuchungsmethode vorgestellt (11). Dadurch können die Nachteile manuell durchgeführter MRI-gezielter Prostatabiopsien eliminiert werden.

Für MRI-gezielte Biopsie wird berichtet, dass die Entdeckungsrate für Prostatakarzinom im Vergleich zur konventionellen Biopsie bei Verwendung gleich vieler Stenzen verbessert ist. (11) Außerdem berichten die meisten Studien, dass eine MRI-gezielte Biopsie eine vergleichbare Prostatakarzinom-Entdeckungsrate bei weniger Stenzen im Vergleich zur konventionellen 12-Stenzen-Biopsie bietet (11).

Obwohl zwei Studien eine verminderte Detektionsrate berichten, war ein signifikantes Prostatakarzinom vergleichbar entdeckbar mit einer niedrigeren Anzahl an Stenzen. Die Entdeckungsrate unter Verwendung einer MRI-gezielten oder –geführten 1 bis 5 Stenzen-Biopsie als Erst-Biopsie-Methode war vergleichbar mit jener der 12-Stenzen TRUS-geführten Biopsie, obwohl MRI-gezielte Biopsie etwas schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu MRI/TRUS Fusion oder MRI-geführter Biopsie zeigt (11). Weiters kann bei Männern mit negativer Biopsie die Zahl der biopsierten Areale (cores) reduziert werden, wenn mpMRI statt der Standard-12-Stenzen-Biopsie verwendet wird. In den meisten Studien wurden bei mpMRI DWI und DCEI verwendet, allerdings kann das am besten passende Set an Sequenzen für die Prostatabiopsie nicht genannt werden. Die Kombination von DWI und DCEI zeigt eine Prostatakarzinom-Entdeckungsrate ähnlich zu jener mit mpMRI bestehend aus DWI, DCEI und MRSI (11).

Der erwartete Nutzen der multiparametrischen MRI gezielten Biopsie ist daher eine reduzierte, aber gezieltere Anzahl an Stenzen bei gleich hoher oder besserer Prostatakarzinom-Entdeckungsrate.

Beim Prostatakarzinom gibt es eine weitere Besonderheit, die im Kontext zu mpMRI zu erwähnen ist: die aktive Surveillance, also die regelmäßige Beobachtung von Patienten mit einem Prostatakarzinom geringen oder sehr geringen Risikos. Die Beobachtung erfolgt mittels regelmäßiger PSA Tests, digitaler rektaler Untersuchungen und Biopsien.

Derzeit empfehlen Leitlinien zwar den Einsatz von mpMRI zur aktiven Surveillance nicht, aber die Rolle des mpMRI ist jene der genauen Auswahl der richtigen Patienten für eine aktive Beobachtung (11).

Ein Konsensus-Papier aus den UK (12) fasst die Indikationen für ein mp MRI zur Erkennung von Prostata-Karzinom wie folgt zusammen:

- Vermeidung einer Biopsie durch den hohen negativen Prädiktionwert des mpMRI
- Zielrichtung – durch die Bildgebung vor der Biopsie können die verdächtigen Areale gezielter punktiert werden
- Nach einer vorangegangenen negativen Biopsie können bis zu 40% verfehlte Tumorareale detektiert werden
- Aktive Beobachtung – durch akkurate Risikoklassifikation und durch den Größenvergleich zum Vorbefund

Das Staging eines Tumors sollte frühestens zehn Wochen nach erfolgter Biopsie stattfinden, da im mpMRI die biopsierten Areale fälschlich als Tumore ausgelegt werden könnten. (12)

### 8.1.3 B0004 Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an?

Einrichtungen (Krankenanstalten, Institute) mit MRI Gerät können theoretisch auch mpMRI anbieten. Die gezielte Punktion der angereicherten Herde für die Prostatabiopsie müsste dabei im multiprofessionellen Kontext erfolgen, d.h. der/die RadiologIn erstellt das MRI, der/die UrologIn punktiert gezielt. (13)

### 8.1.4 B0005 In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?

Für die Erstdiagnose der PCa nach rektaler Untersuchung mit Verdacht auf PCa, nach erhöhtem PSA Test und nach negativer Biopsie bietet das mpMRI die exaktere Darstellung der Verdachtsbereiche für einen Tumor in der Prostata, sodass gezielter biopsiert werden kann.

Die Diagnose liefert immer nur die Biopsie.

Die Erstdiagnostik kann theoretisch im niedergelassenen Setting erfolgen, wenn abgeklärt ist, wo und wie die gezielte Punktion anhand der mpMRI Bildgebungsergebnisse erfolgt.

**Jedenfalls ist zu vermeiden, dass der betroffene Patient mehrere Termine mit mehreren Stellen (Urologe – mpMRI – Urologe) vielleicht sogar an verschiedenen Tagen auf sich nehmen muss, um zu einer Diagnose nach einem Verdacht zu kommen. Zu bedenken sind dabei der Zeitaufwand des Patienten und die psychische Belastung durch die Ungewissheit zwischen Verdacht und Diagnose eines Karzinoms.**

Ein mpMRI kann auch als exakte Lokalisierung der Tumoreale vor einer nervenschonenden Prostatektomie (8) durchgeführt werden, sowie als Verlaufsbefund bei aktiver Beobachtung eines Hochrisiko PCa oder bei lokalisiertem oder fortgeschrittenem PCa (8), sowie zur Detektion der Tumorausbreitung in die Kapsel oder in testinale Gefäße und zum Monitoring nach Karzinomtherapie (10), oder zur gezielten fokalen Therapie (10). All diese Indikationen für ein mpMRI stellen aufgrund der Handlungsnähe (OP, OP-Indikationsstellung und fokale Therapie) ein multiprofessionelles Setting mit entsprechender Infrastruktur (OP) in den Vordergrund.

Zu beachten ist dabei, dass der betroffene Patient ein niederschwelliges und zeitlich abhängiges Management von Zusatz-Diagnostik und Therapiebehandlung erfährt, da es sich dabei um den Kontext der Tumorbehandlung handelt (im Gegensatz zum Verdacht der Diagnose), wobei jede Zeitverzögerung zu vermeiden ist.

In Deutschland zeigt das Ergebnis einer Befragung unter Radiologen aus 2011 über die Anwendung von MRI bei Prostatakarzinom-Verdacht, dass MRI der Prostata in 67 von 95 Postleitzahl-Regionen angeboten wird, und dass es überwiegend mit 1,5 T und ohne Endorektalspule durchgeführt wird. In zwei Drittel der Untersuchungen wird eine T2WI Aufnahme durch mindestens ein funktionelles Aufnahmeverfahren ergänzt (meist DWI). Eine strukturierte Befundung unter Nutzung der graphischen Elemente erfolgt in 20% der teilnehmenden Institute. Die Institute waren im Setting gemischt, also im Spital oder in der freien Praxis oder auch in einer Praxis im Spital oder in Spitalsumgebung (14).

Eine Umfrage unter 36 Texanischen Instituten (“academic centers”) zeigt eine Verwendung von MRI der Prostata bei 88,9% der Zentren, wobei 9 Zentren üblicherweise ein 1,5 T MRI mit endorektaler Spule durchführen (25%), 11 Zentren 3T MRI ohne endorektale Spule (31%) und 10 Zentren ein 3T MRI mit endorektaler Spule (28%). Alle Institute nutzten T1-

gewichtete axiale und T2-gewichtete orthogonale Sequenzen. Die meisten nutzen Diffusions-gewichtete Bildgebung (94,7%) und DCE (81,6%), nur 21,1% nutzten regelmäßig MRSI. (15)

### 8.1.5 B0010 Welche Art von Daten und Aufzeichnungen sind erforderlich, um die Intervention zu monitoren?

Vor der Durchführung eines mpMRI, vor allem im niedergelassenen Radiologie-Institut sollten eine digitale rektale Untersuchung und ein PSA Test zeitnahe dokumentiert sein.

Ein durchgeführtes mpMRI, dem keine weitere Behandlung folgt, sollte einen negativen oder nicht-signifikanten Befund enthalten. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Verdacht auf PCa durch rektale Untersuchung und PSA Test im Zusammenhang mit Risikofaktoren (Alter, ev. Ethnie) gut begründet ist, sodass ein positives mpMRI zu erwarten wäre.

Ein mpMRI in Zusammenhang mit der Erstbiopsie, um die Anzahl der Stenzen zu reduzieren, wird zwar in den Studien als Einsatzmöglichkeit der mpMRI genannt, ist jedoch nicht ausreichend validiert, um z.B. in Guidelines empfohlen zu werden. Aufgrund der Tatsache, dass 80% der PCAs im peripheren Bereich der Prostata auftreten und häufig keiner Behandlung bedürfen, ist das mpMRI eher in solchen Fällen hilfreich, in denen das PCA in der zentralen oder den Übergangsregionen der Prostata vermutet wird. In diesen Lokalisationen ist ein PCA schwieriger zu detektieren und erfordert meist eine Karzinombehandlung.

Ein mpMRI mit der Begründung des Staging ist nicht sinnvoll. Das valide Staging erfolgt über die Biospie.

### 8.1.6 A0021 Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

Derzeit wird das multiparametrische MRI bei fünf KV-Trägern über den Leistungskatalog angeboten, wobei die Honorarhöhe bei gleicher Bezeichnung variiert.

Ein Argument für die Honorarhöhe ist der Zeitaufwand.

In einer der inkludierten Studien wurde ein Hinweis zur zeitlichen Dauer der mpMRI gefunden:

„Die durchschnittliche Untersuchungs-/Beurteilungsdauer betrug 8:46/1:54 Minuten für die T2-gewichtete Bildgebung, 1:28/3:17 Minuten für die DWI, 8:41/2:12 Minuten für die DCE und 11:36/3:47 für die MRS“ (16). Anmerkung: 8:46 Minuten bedeutet acht Minuten und 46 Sekunden, der jeweils erste Wert vor dem / ist die Untersuchungszeit, der zweite die Interpretationszeit (Lesezeit).

## 9 Diagnostische Genauigkeit

### 9.1 Methodik

#### Suchstrategie

Für die Analyse der diagnostischen Genauigkeit und des diagnostischen Nutzens wurden Fragen aus dem Fragenkatalog für Diagnostik und Screening in Annäherung an das HTA Core Model (Entwurfsversion 2013, verwendet, weil das Kapitel *Wirksamkeit* aus der Formatvorlage für Rapid Assessments der EUnetHTA (WP5 in JA2) nur Fragen zur Effectiveness von Behandlungen anbietet.

Die Ergebnisse aus der Literatursuche wurden auf Titel- und Abstract Ebene für die Inklusion als Volltext von der Erstautorin ausgewählt und von einer zweiten Expertin gegengecheckt. Folgende Daten wurden aus den Volltexten extrahiert:

Tabelle 8 Parameter für die Datenextraktion

Studie (AutorIn, Jahr)
Art der Studie
Zweck der mpMRI
diagnostische Anwendung
n Patienten
Tumorbeschreibung
Anzahl Stenzen
Cut off value
Referenzstandard
Sensitivität (=Tumorentdeckungsrate) %
Spezifität %
FPR
FNR (%)
Accuracy
PPV (%)
NPV (%)
OR
aROC (%)
LR+
LR-
andere Ergebnisse
Qualität der Studie
COI

## 9.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden aus der Literatursuche 29 Studien in die Analyse einbezogen, davon acht Übersichtsarbeiten und/oder Metaanalysen, 13 prospektive und acht retrospektive klinische Studien.

### 9.2.1 D0012 Welchen Effekt hat die Intervention auf die Lebensqualität?

Die Lebensqualität wurde in den Studien zur Testgenauigkeit nicht untersucht, diese Frage wurde daher als Surrogat für die Vorteile oder Unannehmlichkeiten aus Patientensicht verwendet.

Das derzeit übliche Vorgehen bei der Erkennung eines Prostatakarzinoms ist ein Verdacht (aufgrund von Alter, Symptomen, Vorsorgeuntersuchung, etc.) und aufgrund dieses Verdachts eine Messung des PSA Wertes und eine digital rektale Untersuchung durch eine(n) Urologen/in auf Abnormalitäten im Tastbefund (Größe, Struktur). Bei positivem Tastbefund (Verdacht besteht weiter) ist der nächste Schritt eine (Ultraschall-gezielte) Biopsie der Prostata. Dies ist ein invasiver Eingriff, der zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Wenn durch ein mpMRI zumindest eine Biopsie-Wiederholung vermieden oder die Anzahl der erforderlichen Stenzen reduziert werden kann, wäre das eine Verbesserung für den Patienten.

Eine Biopsie ist jedoch bei vorhandenen Herden jedenfalls notwendig, um zu bestimmen, ob diese Herde Tumore sind, und wenn ja, wie signifikant (böartig) sie sind. **Der Netto-Nutzen eines mpMRI wäre also jener der vermiedenen Biopsie durch ein sicher negatives Ergebnis im mpMRI.**

### 9.2.2 D0007a Wie beeinflusst die Technologie die Genauigkeit und Wirksamkeit weiterer Interventionen? Ist die Tesla-Höhe beim mpMRI ausschlaggebend?

Dazu wurden aus den Studien diejenigen<sup>1</sup> mit Tesla Angaben gefiltert und aggregiert auf ihre Testgenauigkeit gegenübergestellt. Nachdem sich daraus kein Muster für einen Einfluss der Tesla-Stärke auf die Testgenauigkeit erkennen lässt, wurde keine weitere Analyse durchgeführt.

Tabelle 9 Tesla Stärken und Performance

Geringe Performance: Sensitivität und/oder Spezifität unter 50%			Gute Performance: Sensitivität und/oder Spezifität über 80%		
DCE	1,5T		DCE	1,5T	
DCE+MRSI	1,5T	3T	DCE+MRSI		3T

<sup>1</sup> Chabanova 2011, Weidner 2011, Isebaert 2013, Perdona 2013, Muto 2014, Goris 2012, Schoots 2014, Hauth 2015, Riches 2015, zu 1,5 Tesla; und Turbey 2011, Jambor 2015, Caivano 2012, Chung 2014, Arsov 2015, Styles 2014, Platzek 2015, Thormer 2015, Chung 2014, Selnaes 2012, Schoots 2014, Ferda 2013 für 3 T.



			DCE+DWI	1,5T	3T
DWI	1,5T		DWI	1,5T	3T
DWI+MRSI		3T	DWI+MRSI		3T
MRSI	1,5T	3T	MRSI	1,5T	3T
T2W	1,5T		T2W	1,5T	
			T2W+DWI	1,5T	
T2W+DCE	1,5T		T2W+DCE	1,5T	3T
T2W+MRSI		3T	T2W+MRSI		3T
T2W+DWI+DCE		3T	T2W+DWI+DCE	1,5T	3T
T2WI+DCE+MRSI		3T	T2WI+DCE+MRSI		3T
T2W+DCE+DWI+MRSI	1,5T	3T	T2W+DCE+DWI+MRSI	1,5T	3T
			DWI+DCE+MRSI		3T
			T2W+DWI+MRSI		3T

Anwendungen, die sowohl in der Tabelle zur geringen als auch in jener der guten Performance zu finden sind, haben einen Wert (Sensitivität oder Spezifität) unter 50% und einen Wert über 80%.

### Rolle der Endorektalspule

Die Verwendung einer Endorektalspule soll die diagnostische Genauigkeit verbessern (32), (29) bzw. wird kontrovers gesehen (12), und kann bei der Verwendung von 3T Geräten entfallen (30). Die Verwendung einer Endorektalspule wird als teuer und unangenehm für den Patienten beschrieben (26).

In dieser Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen den Werten zur Testgenauigkeit und der Verwendung einer Endorektalspule erkannt werden, die Thematik wurde daher nicht vertieft.

## 9.2.3 D0020 Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Krankheitserkennung?

Der Einsatz von mpMRI erfolgt

- zur Verdachtsabklärung nach positivem PSA Test und suspekter rektaler Untersuchung (17), (18), (19), , (20), (21), (22), (23), (13), (24), (25), (26), (27), (28)
- zur besseren Lokalisation der Tumorherde (falls vorhanden) für die Biopsie (29), (30), (2), (31)
- direkt als mpMRI-geführte (Erst-) Biopsie (18)
- Determinierung zur aktiven Beobachtung (20), (20)

## 9.2.4 D1001 Wie hoch ist die Testgenauigkeit im Vergleich zum Referenzstandard?

DWI zeigt

- eine **Sensitivität** (Rate der richtig positiven Befunde) von **75% bei aktiver Surveillance (32)** in (33)
- eine **Sensitivität** von **92%** (11), **79%** (34), **55%** (16); table 2), bzw. **64%** (35); table 2) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** bei abnormalem digital-rektalem Untersuchungsergebnis und erhöhtem PSA,

- eine **Sensitivität** von **43%** (19) in (36) bzw. **72%** (11) in (37) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit extrakapsulärer Ausdehnung**
- eine **Sensitivität** von **35%** (Jeong et al 2013 in Yoo 2015) bzw. **73%** (Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015; table 4) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit Beteiligung der Samen Gefäße**
- eine **Sensitivität** von **14%** (Jeong et al 2013 in Yoo 2015) bzw. **33%** (Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit Lymphknotenbefall**
- eine **Sensitivität** von **44,5%** (11) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben)
- eine **Sensitivität** von **45%** (26) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms (gesamte Prostata)** bei Gleason Score 7 oder weniger, von **74%** bei mehr als Gleason Score 7, von **33%** bei Tumorgröße 5 mm oder weniger, von **64%** bei Tumorgröße von mehr als 5 mm
- eine **Sensitivität** von **52%** (27) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms (periphere Zone)** bei Gleason Score 7 oder weniger, von **74%** bei mehr als Gleason Score 7, von **40%** bei Tumorgröße 5 mm oder weniger, von **68%** bei Tumorgröße von mehr als 5 mm
- eine **Sensitivität** von **10%** (27) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms (zentrale Zone)** bei Gleason Score 7 oder weniger, von **75%** bei mehr als Gleason Score 7, von **0%** bei Tumorgröße 5 mm oder weniger, von **46%** bei Tumorgröße von mehr als 5 mm
- eine **Spezifität** von **83%** (27), **39%** (34), bzw. **46%** (16) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** bei abnormalem digital-rektalem Untersuchungsergebnis und erhöhtem PSA
- eine **Spezifität** von **84%** (Jeong et al 2013 in Yoo 2015) bzw. **77%** (Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015) von **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit extrakapsulärer Ausdehnung**
- eine **Spezifität** von **94%** (Jeong et al 2013 in Yoo 2015) bzw. **95%** (Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015) von **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit Beteiligung der Samen Gefäße**
- eine **Spezifität** von **97%** (Jeong et al 2013 in Yoo 2015; table 4) bzw. **91%** (Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015) von **Hochrisiko-Prostatakarzinom mit Lymphknotenbefall**
- eine **Spezifität** von **94%** (26) von **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben)

Die Angaben zu DWI sind aus 9 Studien (5 prospektive Einzelstudien, ein Review mit 3 Studien, 1 retrospektive Studie) mit insgesamt 3.627 Patienten. Der Review (26) ist von geringer Qualität, eine prospektive Studie ist von guter (20), die anderen Studien von mittlerer Qualität (34), (35), (27), (16), (19).

#### MRSI zeigt

- eine **Sensitivität** zur Determinierung für die **aktive Beobachtung** von **66-77%** (26) in (38)
- eine **Sensitivität** in der **MRI-geführten Prostatabiopsie** von **24 %** (20) in (39)
- eine **Sensitivität** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** von **gepoolt 92%** (86-95) (20), **gepoolt 91%** (85-95) (2), **93%** (24), **57%** (34), **85%(22)**, **46%** (40), **45%** (29), **79%** (35), **70%** (16) bzw. **76%** (31)
- eine **Sensitivität** für die **Entdeckung einer Tumorprogression des Prostatakarzinoms** nach Therapie von **84%** (19) in (41), **71%** (Sciarra 2008 in Wu 2013, nach Radiotherapie), **53%** (42)
- eine **Sensitivität** für die **Lokalisierung** eines Prostatakarzinoms von **47%** (43)
- eine **Sensitivität** von **14%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** an der **gesamten Prostata** bei Gleason Score 7 oder weniger; von **32%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **8%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **25%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (44)

- eine **Sensitivität** von **17%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der peripheren Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **30%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **10%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **26%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27)
- eine **Sensitivität** von **0%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der zentralen Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **40%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **0%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **20%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27)
- eine **Spezifität** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** von **gepoolt 76%** (61-87) (27) , **gepoolt 69%** (62-75) (2) , **78%** (24) , **89%** (34) , **78%** (22) , (16) , bzw. **46%** (16)
- eine **Spezifität** für die **Entdeckung einer Tumorprogression des Prostatakarzinoms** nach Therapie von **88%** (19) in (41) , **83%** (Sciarra 2008 in Wu 2013, Radiotherapie) , **97%** (42)
- eine **Spezifität** für die **Lokalisierung** eines Prostatakarzinoms von **74%** (43)

Die Angaben zu MRSI sind aus 16 Studien (3 Metaanalysen, 1 Review mit 2 Studien, 6 retrospektive und 5 prospektive Studien) mit mehr als 1256 Patienten. Der Review (44), und eine retrospektive Studie (20) sind von geringer Qualität, 3 Metaanalysen (31), (24), (2), zwei prospektive Studien (42), (34) und eine retrospektive Studie (29) von guter Qualität, die anderen Studien (44), (43), (22), (40), (45), (27), (16) zeigen mittlere Qualität.

#### DCE zeigt

- eine **Sensitivität** zur **Entdeckung eines Prostatakarzinoms 49%** (19) , bzw. **79%** (16)
- eine **Sensitivität** zur Lokalisierung von Abnormitäten vor der Biopsie von **gepoolt 79%** (2)
- eine **Sensitivität** von **27%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** an der **gesamten Prostata** bei Gleason Score 7 oder weniger; von **69%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **13%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **53%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27)
- eine **Sensitivität** von **30%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der peripheren Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **69%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **15%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **55%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27)
- eine **Sensitivität** von **12%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der zentralen Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **70%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **5%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **44%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27)
- eine **Sensitivität** von **27%** (27) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben)
- eine **Sensitivität** zur Detektion einer **Tumorprogression** nach Therapie von **gepoolt 85%** (2) (nach Prostatektomie) bzw. **gepoolt 90%** (42) (nach Radiotherapie)
- eine **Spezifität** zur **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** von **gepoolt 52%** (42) , **69%** (2) , bzw. **56%** (16)
- eine **Spezifität** zur Detektion einer **Tumorprogression** nach Therapie von **gepoolt 95%** (16) (nach Prostatektomie) bzw. **gepoolt 81%** (42) (nach Radiotherapie)
- eine **Spezifität** von **93%** bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben) (42)

Die Angaben zu DCE sind aus 6 Studien (2 Metaanalysen, 4 prospektive Studien) mit mehr als 388 Patienten (Wu 2013 keine Angaben zur Patientenzahl). Die zwei Metaanalysen (26), (42) und eine prospektive Studie (2) sind von guter Qualität, die drei anderen prospektiven Studien (29), (27), (16) von mittlerer Qualität.

### T2W zeigt

- eine **Sensitivität** zur **Erkennung eines Prostatakarzinoms** von **67%** (26), **71%** (16), **72%** (29), bzw. **57%** (35) für die Entdeckung von **Karzinomfoci**
- eine **Sensitivität** zur Lokalisierung von Abnormitäten vor der Biopsie von **gepoolt 86%** (2)
- eine **Sensitivität** von **47%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** an der **gesamten Prostata** bei Gleason Score 7 oder weniger; von **80%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **37%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **68%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (2)
- eine **Sensitivität** von **56%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der peripheren Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **85%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **45%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **75%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (27), bzw. von **78%** (27) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms (PSA 9,8) in der peripheren Zone
- eine **Sensitivität** von **5%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** in der zentralen Zone bei Gleason Score 7 oder weniger; von **60%** an der gesamten Prostata bei Gleason Score 7 oder mehr; von **0%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße 5 mm oder weniger; von **34%** an der gesamten Prostata bei Tumorgröße von mehr als 5 mm (30)
- eine **Sensitivität** von **31%** (26) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben)
- eine **Sensitivität** zur Detektion einer **Tumorprogression** nach Therapie von **63%(26)**, **48%(46)**, **95%** (47) (nach Prostatektomie), alle in (48) bzw. **87%(42)**, **74%(49)**, **58%(50)**, (Radiotherapie) alle in (51)
- eine **Spezifität** zur **Erkennung eines Prostatakarzinoms** von **73%** (42), **44%** (16), **55%** (29)
- eine **Spezifität** zur Lokalisierung von Abnormitäten vor der Biopsie von **gepoolt 55%** (29)
- eine **Spezifität** von **94%** (2) bei **Hochrisiko-Prostatakarzinom** (ohne nähere Angaben)
- eine **Spezifität** zur Detektion einer **Tumorprogression** nach Therapie von **83%(26)**, **52%(46)**, **100%** (47) (nach Prostatektomie; alle in (48) bzw. **100%(42)**, **68%(49)**, **52%(50)**, (Radiotherapie; (51))
- eine Spezifität von **76%** (42) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms (PSA 9,8) in der peripheren Zone

Die Angaben zu T2W sind aus 14 Studien (1 Metaanalyse, 4 retrospektive Studien, 9 prospektive Studien) mit mehr als 2102 Patienten (Wu 2013 keine Angaben zur Patientenzahl). Die Metaanalyse (30), 3 retrospektive Studien(2), (46), (49) in (50) und 5 prospektive Studien(42), (47), (48), in (51), (42), (29), (27) und (26) sind von mittlerer Qualität.

### mpMRI ohne nähere Spezifizierung zeigt folgende Ergebnisse:

- eine **Sensitivität** von **gepoolt 88%** (52), **gepoolt 74%** (53), **gepoolt 78%** (28), **98%** (25), , **85%** (54), **72%** (23), bzw. **76%** (19) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms

- eine **Sensitivität** von **38%** (55) für Biopsie-geprüftes PCA vor radikaler Prostatektomie
- eine **Sensitivität** von **88%** (56) für die Unterscheidung von low-grade von high-grade PCa
- eine **Sensitivität** von **55%** (35) für die unterschiedlichen Charakteristika entdeckter und nicht entdeckter Tumorfoci (histologisch)
- eine **Spezifität** von **gepoolt 69%** (24), **gepoolt 88%** (53), **gepoolt 79%** (28), **12%** (25), **65%** (54), **89%** (23), bzw. **44%** (19) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms
- eine **Spezifität** von **98%** (19) für Biopsie-geprüftes PCA vor radikaler Prostatektomie
- eine **Spezifität** von **52%** (56) für die Unterscheidung von low-grade von high-grade PCa

Die Angaben zu mpMRI ohne nähere Spezifizierung sind aus 3 Metaanalysen (insgesamt 35 Studien) und 8 Einzelstudien mit mehr als 2960 Patienten (keine Angaben zur Patientenzahl in Zhang 2014). Die drei Metaanalysen (56), (24), (18) sind von guter Qualität, drei prospektive Studien (28), (25), (19) und drei retrospektive Studien (55), (56), (35) von mittlerer Qualität, und eine retrospektive (23) und eine prospektive Studie (31) von geringer Qualität.

#### DWI+DCE zeigt:

- eine **Sensitivität** für die **Erkennung eines Prostatakarzinoms** von **26%(54)**, **34%(57)**, **42%(58)**, **54%(59)**, (60), **51%(61)**, **53%(62)**, **61%(63)**, **69%(64)**, bzw. **70%(65)**, alle in (66)
- eine **Sensitivität** für die Determinierung eines diagnostizierten Prostatakarzinoms für die **aktive Beobachtung** von **25-41%** (20) in (59) bzw. **52%** (20) in (67)
- eine **Sensitivität** von **65%** (20) in (68) bzw. **80%** (20) in (67) für die **Entdeckung eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms**
- eine **Spezifität** von **73%** (20) in (68) bzw. **85%** (20) in (67) für die **Entdeckung eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms**

Die Angaben zu DWI+DCE sind aus 14 Studien mit insgesamt 3188 Patienten, zusammengefasst in dem Review von Yoo 2015. Der Review von Yoo wurde mit geringer Qualität bewertet, im Review selbst findet sich keine Qualitätsbewertung der verwendeten Einzelstudien.

#### DWI+DCEI+MRSI zeigt:

- eine **Sensitivität** von **63% (20)** in (69), **46%** (20) in (70), **55%** (20) in (71) bzw. **64%** (20) für die **Erkennung eines Prostatakarzinoms**
- eine **Sensitivität** von **73%** (23) für die **Erkennung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- eine **Sensitivität** von **38-56%** (23) in (72), **99%** (20) (27) in (73) bzw. **30-41%** (20) in (74) für die **Determinierung eines Prostatakarzinoms für die aktive Beobachtung**
- eine **Spezifität** von **82%** (20) für die **Erkennung eines Prostatakarzinoms**
- eine **Spezifität** von **86%** (23) für die **Erkennung eines signifikanten Prostatakarzinoms**

Die Angaben zu DWI+DCE+MRSI sind aus 7 Studien mit insgesamt 2131 Patienten. Sechs der sieben Studien sind im Review von Yoo 2015 zusammengefasst, der mit geringer Qualität bewertet wurde. Eine retrospektive Studie (23) ist von mittlerer Qualität.

**T2W-MRI+MRSI** zeigt

- eine **Sensitivität** von **29%** und eine **Spezifität** von **100%** (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- eine **Sensitivität** von **33%** und eine **Spezifität** von **100%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- eine **Sensitivität** von **gepoolt 60%** und eine **Spezifität** von **gepoolt 74%** (23) für die **Lokalisation** von Abnormitäten für die exakte Biopsie

Die Angaben zu T2W+MRI+MRSI sind aus 1 Studie und einer Metaanalyse mit 5 Studien gepoolt mit insgesamt 187 Patienten. Die Metaanalyse (2) ist von guter Qualität, die retrospektive Studie (2) von mittlerer Qualität.

**DCE+MRSI** zeigt

- eine **Sensitivität** von **27%** (23) bzw. **71%** (21) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Sensitivität** von **30%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- Eine **gepoolte Sensitivität** von **92%** (42) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach radikaler Prostatektomie**
- Eine **gepoolte Sensitivität** von **90%** (42) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach Radiotherapie**
- eine **Spezifität** von **100%** (42) bzw. **48%** (21) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **100%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- Eine **gepoolte Spezifität** von **95%** (21) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach radikaler Prostatektomie**
- Eine **gepoolte Spezifität** von **90%** (42) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach Radiotherapie**

Die Angaben zu DCE+MRSI sind aus 2 Studien und einer Metaanalyse mit 7 bzw. 9 Studien mit insgesamt mehr als 161 Patienten (keine Angaben in Wu 2013). Die Metaanalyse (42) und die prospektive Studie (42) sind von guter, die retrospektive Studie (23) von mittlerer Qualität.

**MRI (ohne nähere Angaben)** zeigt

- Eine **gepoolte Sensitivität** von **85%** (21) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **gepoolte Sensitivität** von **82%** (42) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach radikaler Prostatektomie**
- Eine **gepoolte Sensitivität** von **82%** (24) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach EBRT**
- Eine **gepoolte Sensitivität** von **69%** (42) für die **aktive Beobachtung**
- Eine **Sensitivität** von **93%** (32) in (75) für **low- and intermediate risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**
- Eine **Sensitivität** von **56%** (32) in (76), **89%** (32) in (77), **52%** (32) in (78) für **low-risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**
- Eine **Sensitivität** von **88%** (32) in (79), **19%** (32) in (80), **50%** (32) in (81) für **very low-risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**
- Eine **gepoolte Spezifität** von **60%** (32) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **gepoolte Spezifität** von **87%** (24) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach radikaler Prostatektomie**

- Eine **gepoolte Spezifität** von 74% (42) für die **Entdeckung einer lokalen Tumorwiederkehr nach EBRT**
- Eine **gepoolte Spezifität** von 78% (42) für die **aktive Beobachtung**
- Eine **Spezifität** von 42% (42) in (75) für **low- and intermediate risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**
- Eine **Spezifität** von 95% (32) in (76), 70% (32) in (77), 51% (32) in (78) für **low- risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**
- Eine **Spezifität** von 40% (32) in (79), 97% (32) in (80), 90% (32) in (81) für **very low-risk PCA** in der **aktiven Beobachtung**

Die Angaben zu sind aus 3 Metaanalysen mit insgesamt 30 Studien und 7 Einzelstudien und insgesamt mehr als 1028 Patienten (keine Angaben in Wu 2013). Zwei Metaanalysen (32), (24) sind von guter Qualität, eine Metaanalyse (32) und die sieben in Guo 2015 inkludierten Einzelstudien ((32), (75), (76), (77), (79), (78),(80)) nach der Bewertung in Guo 2015 von mittlerer Qualität.

#### T2W+DCE zeigt

- Eine **Sensitivität** von 73% (81) bzw. 71% (52) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms
- Eine **Sensitivität** von 82% (23) für die Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms
- Eine **Sensitivität** von 43% (52) für die Lokalisation eines Prostatakarzinoms
- Eine **Spezifität** von 50% (26) bzw. 79% (23) für die Entdeckung eines Prostatakarzinoms
- Eine **Spezifität** von 59% (23) für die Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms
- Eine **Spezifität** von 89% für die Lokalisation eines Prostatakarzinoms (23)

Die Angaben sind aus 3 Studien mit insgesamt 1270 Patienten. Die retrospektive Studie (26) und die beiden prospektiven Studien ((52) und (26)) sind von mittlerer Qualität.

#### DWI+MRSI zeigt

- Eine **Sensitivität** von **29%** (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Sensitivität** von **33%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- Eine **Sensitivität** von **74%** (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms in der peripheren Zone**
- Eine **Sensitivität** von **75%** (30) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms in der peripheren Zone**
- Eine **Spezifität** von **100%** (30) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **100%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **92%** (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms in der peripheren Zone**
- Eine **Spezifität** von **66%** (30) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms in der peripheren Zone**

Die Angaben sind aus 2 Studien mit insgesamt 103 Patienten. Die retrospektive Studie (30) ist von mittlerer, die prospektive Studien (23) von guter Qualität.

#### T2W+DWI+DCE zeigt

- Eine **Sensitivität** von **81%** (30) bzw. **86%** (52) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Sensitivität** von **90%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)

- Eine **Sensitivität** von **59%** (52) für die **Prostatakarzinom-Lokalisierung**
- Eine **Spezifität** von **39%** (26) bzw. **94%** (52) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **50%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Spezifität** von **84%** (52) für die **Prostatakarzinom-Lokalisierung**

Die Angaben zu T2W+DWI+DCE sind aus 3 Studien mit insgesamt 1243 Patienten. Die retrospektive Studie (23) und die beiden prospektiven Studien (52) und (23) sind von mittlerer Qualität.

#### T2W+DWI+MRSI zeigt

- Eine Sensitivität von 88% (23) bzw. 71% (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine Sensitivität von 80% für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Spezifität** von 61% (23) bzw. 71% (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von 76% für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (34)

Die Angaben zu T2W+DWI+MRSI sind aus 2 Studien mit insgesamt 101 Patienten. Die prospektive Studie (23) ist von guter, die retrospektive Studie (23) von mittlerer Qualität.

#### T2W+DCE+MRSI zeigt

- Eine **Sensitivität** von **73%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** (34)
- Eine **Sensitivität** von **83%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Spezifität** von **47%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Spezifität** von **57%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)

Die Angaben zu T2W+DCE+MRSI sind aus 1 Studie ((23), retrospektiv, mittlere Qualität) mit insgesamt 55 Patienten.

#### T2W+DWI zeigt

- Eine **Sensitivität** von **72%** (23) bzw. von **79%** (23) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Sensitivität** von **81%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Sensitivität** von **54%** (23) für die **Prostatakarzinom-Lokalisierung**
- Eine **Spezifität** von **67%** (23) bzw. von **83%** (26) für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **73%** (23) für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms**
- Eine **Spezifität** von **88%** (52) für die **Prostatakarzinom-Lokalisierung**

Die Angaben zu T2W+DWI sind aus 3 Studien ((23), retrospektiv; (52), prospektiv; (23), prospektiv) mit insgesamt 130 Patienten. Die drei Studien sind von mittlerer Qualität.

#### T2W+DWI+DCE+MRSI zeigt

- Eine Sensitivität von **79%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Sensitivität** von **90%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)
- Eine **Spezifität** von **41%** für die **Entdeckung eines Prostatakarzinoms** (23)



- Eine **Spezifität** von **52%** für die **Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms** (23)

Die Angaben zu T2W+DWI+DCE+MRSI sind aus 1 Studie ((23), retrospektiv, mittlere Qualität) mit insgesamt 55 Patienten.

#### **MRI+MRSI** zeigt

- für die **Erkennung eines Prostatakarzinoms** eine **gepoolte Sensitivität** von **84%** (73-92) und eine **gepoolte Spezifität** von **73%** (64-80) (23), Metaanalyse, 4 Studien gepoolt; Metaanalyse von guter Qualität)

#### **TRUS** zeigt

- für die **Lokalisation von Prostata Abnormitäten für die Biopsie** eine **gepoolte Sensitivität** von **27%** (16-42) und eine **gepoolte Spezifität** von **81%** (77-85). (24), 782 Patienten in 6 Studien)
- für die **Entdeckung eines PCa** eine **gepoolte Sensitivität** von 81% (70-88), bzw. für ein signifikantes PCa 76% (64-84) und für ein insignifikantes PCa 83% (77-87). Hierbei wird die **Spezifität** mit 100% angesetzt (= keine falsch positiven Biopsiefunde, da auf Zellebene untersucht) (2), 1926 Patienten, 16 Studien)

Die Testgenauigkeit der TRUS Biopsie stammt aus zwei Metaanalysen guter Qualität (13), (2). In dieser Arbeit wurde nicht systematisch nach der Testgenauigkeit von TRUS Biopsie gesucht, sondern nach mpMRI Anwendungen, und dabei ist die Biopsie meist der Referenzstandard. Die beiden Metaanalysen sind Teil der Literaturergebnisse für die Suche nach mpMRI und bieten gepoolte Analysen zur Testgenauigkeit von TRUS Biopsie selbst, nicht in Relation zum MRI.

#### **mpMR-geführte Biopsie** zeigt

- für die Entdeckung eines PCa eine gepoolte Sensitivität von 85% (80-89), ), bzw. für ein signifikantes PCa 91% (87-94) und für ein insignifikantes PCa 44% (26-64). Hierbei wird die Spezifität mit 100% angesetzt (= keine falsch positiven Biopsiefunde, da auf Zellebene untersucht) (13), 1926 Patienten, 16 Studien, Metaanalyse guter Qualität)

### **Zusammengefasste Ergebnisse (Überblick) nach Leistung(skombinationen)**

Tabelle 10: Zusammengefasste Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität

	generelle Entdeckung eines Pca		Entdeckung eines signifikanten Pca		Active surveillance	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
<b>DWI</b>	55-92%	39-83%	10-75%	77-95%	75%	
<b>MRSI</b>	45-92%	46-89%	20-40%		66-77%	83-97%
<b>DCE</b>	49-79%	52-69%	27-70%	93%		
<b>T2W</b>	57-72%	44-73%	0-85%	94%		
<b>mpMRI (onA)</b>	72-98%	12-89%				
<b>DWI+DCE</b>	26-70%		65-80%	73-85%	25-52%	
<b>DWI+DCE+MRSI</b>	46-64%	82%	73%	86%	30-99%	
<b>T2W+MRI+MRSI</b>	29%	100%	33%	100%		
<b>DCE+MRSI</b>	27-71%	48-100%	30%	100%		
<b>MRI (onA)</b>	85%	60%			19-93%	40-78%
<b>T2W+DCE</b>	73%	50%	82%	59%		

<b>DWI+MRSI</b>	29-74%	92-100%	33-75%	66-100%		
<b>T2W+DWI+DCE</b>	81-86%	39-94%	90%	50%		
<b>T2W+DWI+MRSI</b>	71-88%	61-71%	80%	76%		
<b>T2W+DCE+MRSI</b>	73%	47%	83%	57%		
<b>T2W+DWI</b>	72-79%	67-83%	81%	73%		
<b>T2W+DWI+DCE+MRSI</b>	79%	41%	90%	52%		
<b>MRI+MRSI</b>	84%	73%				
<b>Summe Range</b>	<b>26-98%</b>	<b>12-100%</b>	<b>0-90%</b>	<b>52-100%</b>	<b>19-99%</b>	<b>40-97%</b>

Tabelle 11 Zusammengefasste Ergebnisse zu Biopsie Testgenauigkeit

Biopsie (Bx)	Sensitivität TRUS Bx	Sensitivität MRI Bx
all	81%	85%
Significant tumor	76%	91%
Insignificant tumor	83%	44%

### 9.2.5 D1003 Welcher ist der Referenzstandard und wie wahrscheinlich ist die richtige Befunderhebung dadurch?

In den inkludierten Studien war der jeweilige Referenzstandard das histologische Ergebnis aus der TRUS Biopsie oder aus dem operativ entnommenen Tumorgewebe bei radikaler Prostatektomie.

### 9.2.6 D1005 Welcher ist der optimale Grenzwert im Kontext?

In zehn Studien wurden Angaben zum Grenzwert für die mpMRI Interpretation gefunden. Eine vereinheitlichte Aussage dazu ist nicht möglich.

- Die mpMRI Ergebnisse wurden von 2 Radiologen mit mehr als 5 Jahren Erfahrung als Prostatakarzinom oder kein PCa eingestuft und mit dem klinischen und biochemischen Ergebnis verblindet (13)
- Ein kommerzielle Software Paket für die automatische Analyse wurde benutzt (iCAD Inc. Nashua, NH) und syngo®.via (25)
- Der Grenzwert für die Diagnose eines PCa mittels 1H-MRS (MRSI) war  $\geq 1.07$ , was dem Mean +2 Standardabweichung der CCr Ratio für eine normale nonkanzeröse periphere Zone entsprach (Teikyo University, Tokyo, Japan; (Muto, 2014 #3332)
- DCE-MRI wurde als positiv gewertet nach den Kriterien für die Zeitintensitätskurve definiert in der Studie von Cariani et al. (25)
- Die Segmente über den Grenzwerten in der AUC oder CC/C (93.17 und 0.475, respectively) wurden als PCa definiert (30)
- Die Segmente mit einer T2W Signalintensität oder ADC unter deren Grenzwerten (305.4 und 1334.5  $10^6 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) wurden als PCa definiert (30)
- Die Segmente mit T2W Signalintensität oder ADC unter deren Grenzwerten (305.4 und 1334.5  $10^6 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) wurden als PCa definiert (30)
- Ein Scoringssystem von 1-5 für periphere und zentrale/transitional Zone wurde verwendet. Für T2W nach homogener Signalintensität und Masseeffekte; für DWI nach  $<1150 \text{ mm}^2/\text{s}$  bis  $>1450 \text{ mm}^2/\text{s}$ ; für MRSI nach Cho+Cr/Cit  $<0,22->0,76$ ; für DCE nach homogenen Strukturen mit Kurventypen (30)

- Für alle Patienten wurde ein Konsensusbefund durchgeführt, es wurde nur die periphere Zone evaluiert. Der Verdachtslevel (LOS, 1 = sicher kein Tumor, 2 = wahrscheinlich kein Tumor, 3 = fraglich, 4 = wahrscheinlich Tumor, 5 = sicher Tumor) wurde anhand einer Likert Skala für jede Seite der Prostata geschätzt. LOS 1-3 wurde als negativ gewertet, LOS 4-5 als positiv (23)
- T2W Bilder wurden als Referenz für die morphologischen und anatomischen Areale genutzt, die biopsiert werden sollten, und um weitere Areale zu identifizieren wurden Signaländerungen im DWI und MRSI herangezogen. Im MRSI wurde ein Areal als PCA definiert, wenn die Relation zwischen (Cholin+ Kreatinin)/ Citrat im verdächtigen Bereich größer als 1 war (34)
- T2WI und DCE MRI wurden gesichtet und mit der DCE MRI Software auf einer "Easy Vision" Workstation (Philips, Eindhoven, The Netherlands) von einem Radiologen mit 10 Jahren Erfahrung mit abdominellem MRI ausgewertet. Niedrige Signalintensität Areale und eventuelle Prostata-Asymmetrie im T2W und Areale mit vorhersehbarer Kontrast-Washout wurden als Indikator für ein PCa gewertet. Das Spektroskopievolumen wurde als PCa gewertet, wenn die Relation Cho + Cre)/Cit > 1 betrug. (29)
- Die Validierung zeigte eine AUC von 0.75 für die Unterscheidung zwischen gering-gradigem und höher-gradigem PCa, mit einer unterschiedlichen Kombination der Parameter für jede Zone (56)

### 9.3 Diskussion zur Effektivität

Die Ergebnisse zur Testgenauigkeit des mpMRI zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms sind sehr heterogen mit Sensitivitäten zwischen 26% und 98% und Spezifitäten zwischen 12% und 100%.

Die Ergebnisse zur Testgenauigkeit des mpMRI zur Entdeckung eines signifikanten Prostatakarzinoms sind ebenfalls sehr heterogen mit Sensitivitäten zwischen 0% und 90% und Spezifitäten zwischen 56% und 100%.

Die Ergebnisse zur Testgenauigkeit des mpMRI zur aktiven Beobachtung eines Prostatakarzinoms mit geringem Risiko für maligne Entwicklung sind sehr heterogen mit Sensitivitäten zwischen 19% und 99% und Spezifitäten zwischen 40% und 97%.

Ebenso sind die Cut-off Werte für die einzelnen multiparametrischen Anwendungen im MRI nicht einheitlich verwendet und die Interpretation der Befunde scheint einer höheren Expertise zu bedürfen.

Die Qualität der inkludierten Studien wurde für die Primärstudien (beurteilt mit STARD, maximal 25 Items) mit durchschnittlich 13/25 (Range 8-19/25) bewertet, und für die Übersichtsarbeiten (beurteilt mit PRISMA, maximal 14 Items) mit durchschnittlich 9,6/14 (Range 3-13). Die Primärstudien werden daher als von mittlerer Qualität (13/25 = 0,5) und die Übersichtsarbeiten als von guter Qualität (10/14 = 0,7) betrachtet. Die große Heterogenität der Ergebnisse bewirkt eine Herabsetzung der generellen Qualität aufgrund der wenig verwendbaren Interpretierbarkeit (Inkonsistenz). Das heißt, nicht das mpMRI allein ist entscheidend für die Testgenauigkeit, sondern andere Einflussfaktoren wie gesetzte Cut-off Werte oder Untersucher-bedingte Interpretationsunterschiede, die in unterschiedlichen Studien derart breit gestreute Ergebnisse produzieren.

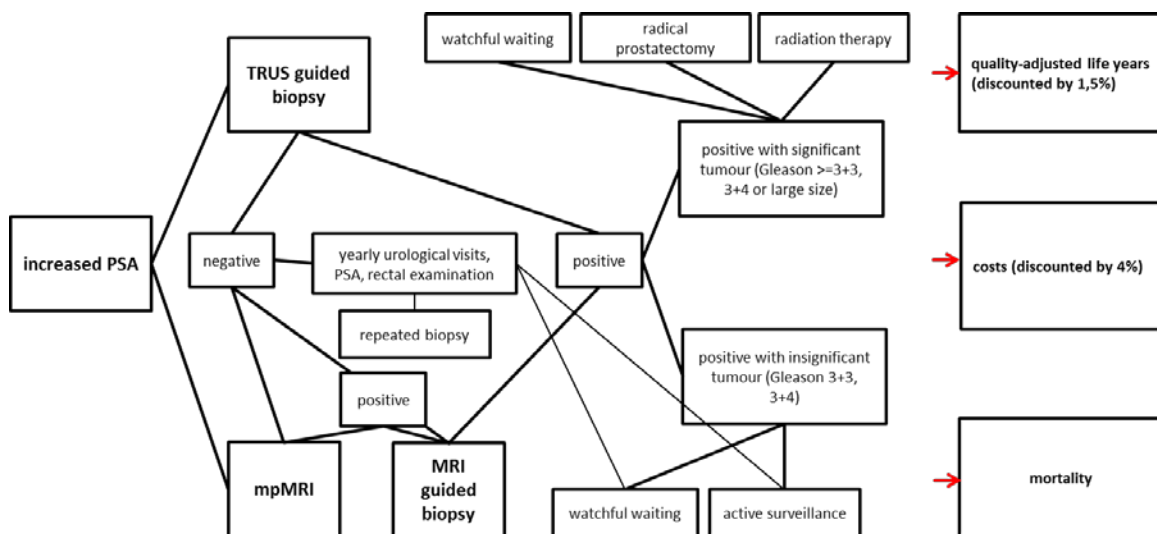
## 10 Kosteneffektivität

In einer Studie aus 2013 (de Rooij, 2013 #3322) wird mit folgendem Modell argumentiert, dass die mpMRI im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung kostenneutral sei. Die erwarteten Kosten pro Patient wären €2423 für die MRI Strategie und €2392 für die Standardbehandlung bei ähnlicher Lebensqualität. MRI ist nach de Rooij dann kosteneffektiv, wenn die MRI-geführte Biopsie eine Sensitivität von  $\geq 20\%$  hat.

Die Studie ist aus den Niederlanden und aus 2013. Die Annahmen der Kosten sind 300 für TRUS, €345 für mpMRI, €800 für MRI geführte Biopsie, €231 für die histopathologische Untersuchung, €12.800 für radikale Prostatektomie, Strahlentherapie für einen signifikanten Tumor €4035, für einen insignifikanten Tumor €2401 und für watchful waiting €100 pro Jahr.

Die Kostendaten für Österreich wurden aus Hono, BIG LDF-Analyzer HVB-intern erhoben.

Die verbesserte Lebensqualität ergibt sich vorwiegend aus der Vermeidung von Überdiagnose und Überbehandlung, bzw. aus frühzeitiger Behandlung signifikanter Tumore durch exaktere Erstdiagnostik. Die Kosten (monetär und an Lebensqualität) für Biopsie-Komplikationen oder Impotenz und/oder Inkontinenz nach Prostatektomie sind nicht inkludiert.



Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde entschieden, dem Bericht eine extra Entscheidungsanalyse für Österreich anzuschließen.

### 10.1 Entscheidungsanalyse: Effektivität des MSRI vor Biopsie zur Diagnose bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom

#### 10.1.1 Hintergrund

Um sich der Effektivität des mpMRI bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom anzunähern und diese medizinische Maßnahme im weitesten Sinne ökonomisch zu bewerten, wird zusätzlich

eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt. Ziel von gesundheitsökonomischen Analysen ist es, eine Entscheidungsunterstützung zum rationalen Umgang der begrenzt vorhandenen Ressourcen zu liefern(56).

Der Einsatz des multiparametrischen Magnetresonanz Imaging (mpMRI z.B. MRSI) erfolgt in der Diagnosekette des Prostatakarzinoms üblicherweise nach digitaler rektaler Untersuchung und erhöhtem PSA Wert, und zwar entweder vor der Ultraschall-gezielten 12-Stanzen Biopsie oder nach einer negativen solchen.

### 10.1.2 Modellbeschreibung

Um die Analyse des **Einsatzes des mpMRI beim Verdacht auf Prostatakarzinom** durchführen zu können, wurde ein Modell in Form eines **Entscheidungsbaumes** entwickelt. Im Folgenden werden das Modell sowie die dahinterliegenden Annahmen näher beschrieben.

#### 10.1.2.1 Ziel

Ziel der gesundheitsökonomischen Analyse ist es, eine **Aussage über die Kosten und die Effektivität des mpMRI** in der Diagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom vor Durchführung einer ersten Prostatabiopsie zu treffen.

#### 10.1.2.2 Zielpopulation

Bei der zu berücksichtigenden Population handelt es sich um **Männer mit Verdacht** (positiver PSA Test und / oder positiver Tastbefund) **auf ein Prostatakarzinom**.

#### 10.1.2.3 Vergleichsalternativen

Erst durch den Vergleich von zwei oder mehreren Alternativen kann eine Entscheidung getroffen werden (82). In diesem Modell werden zwei Verfahren zur Diagnostik bei vorliegendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom miteinander verglichen: (A) **transrektale Ultraschall geführte (TRUS) Biopsie**, sowie die Verwendung des (B) kombinierten Verfahrens (**mpMRI vor einer MR geführten Biopsie**).

#### 10.1.2.4 Forschungsfrage

- Welche Vorgehensweise zur Diagnostik ist bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom kosten-effektiver?

Der Verdacht eines vorliegenden Prostatakarzinoms wird definiert als suspekter Tastbefund und/oder suspekter PSA-Wert. Anmerkung: In den Studien finden sich unterschiedliche Cut-off Werte für den verdächtigen PSA-Level.

#### 10.1.2.5 Perspektive

Bei dieser Fragestellung handelt es sich um die Perspektive der Sozialversicherung, bei welcher der Fokus besonders auf der Diagnosestellung liegt.

### 10.1.2.6 Diskontierung

Da der Zeithorizont der gesundheitsökonomischen Analyse kürzer als ein Jahr ist, wurde die Diskontierung nicht angewendet.

### 10.1.2.7 Analysemethode

Auf Basis der Zielformulierung ist eine vergleichende Studienform heranzuziehen, da die Effektivität sowie die Kosten der Alternativen verglichen werden. Die **Kosten werden in dieser Analyse in monetären** und die **Effektivität in nicht-monetären Einheiten** ausgedrückt.

Die Effektivität der Diagnosemethoden wird in dieser gesundheitsökonomischen Analyse aufgrund der medizinischen Evaluation anhand folgender Endpunkte gemessen:

- Anzahl der **durchgeführten Biopsien**
- **Richtig diagnostizierte Fälle**- diese enthalten die Fälle mit richtig detektiertem Prostatakarzinom (richtig positiv) sowie die Fälle ohne Prostatakarzinom mit negativem Befund (richtig negativ)

### 10.1.2.8 Entscheidungsbaum

Da es sich bei der vorliegenden Analyse um eine Entscheidungsanalyse mit einem **eher kurzen Zeithorizont** handelt, wird das Entscheidungsbaumverfahren angewandt.

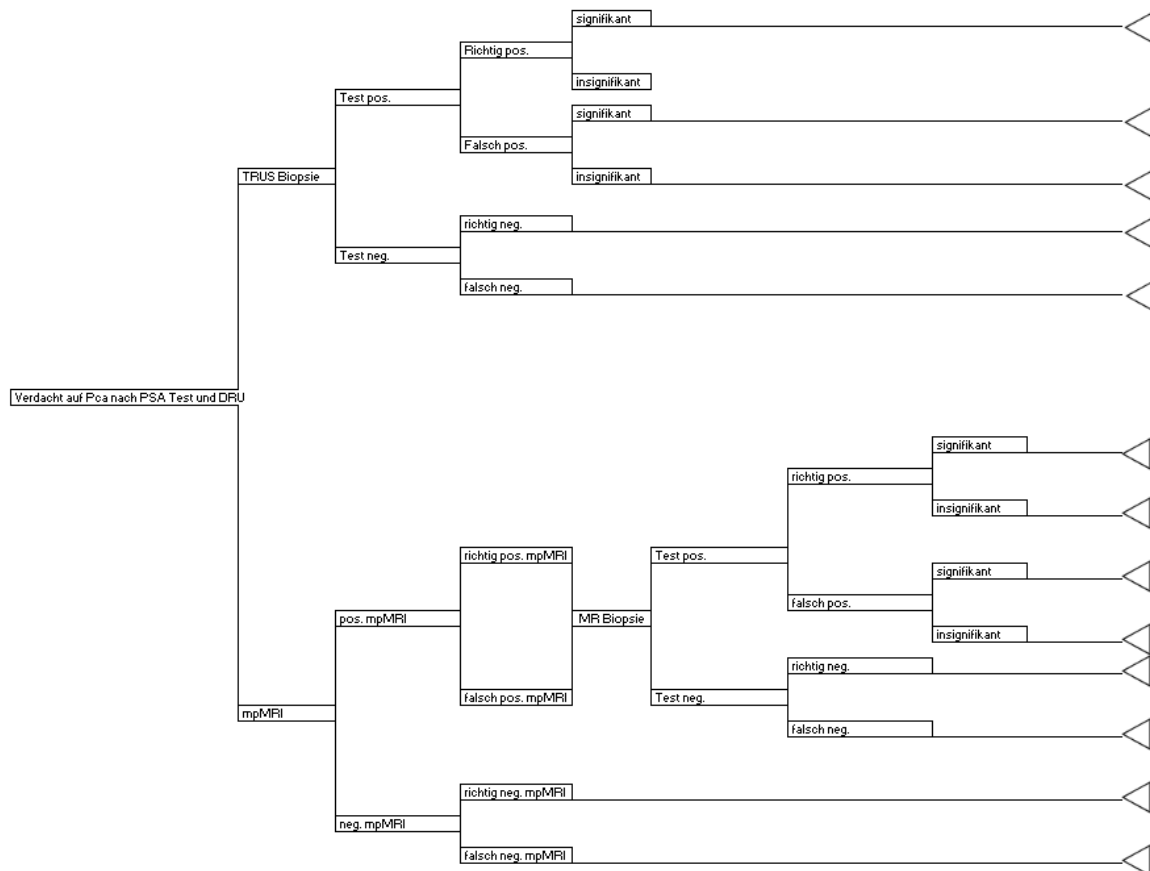
Der Vorteil einer Entscheidungsbaumanalyse besteht darin, Daten aus der Realität in einem Modell zusammenzufassen um unterschiedliche Zustände und Entscheidungen abzubilden. Im Rahmen einer Entscheidungsbaumanalyse erfolgt eine Gewichtung der möglichen Diagnoseergebnisse anhand der jeweiligen Wahrscheinlichkeiten<sup>(82)</sup>. Den jeweiligen Diagnosearmen werden Wahrscheinlichkeiten und Kosten zugeordnet. Die für diese Analyse herangezogenen Werte werden in den Kapiteln Parameter und Kosten näher beschrieben.

Im Entscheidungsbaum wurden - vor dem Hintergrund der Annahme, dass pro Diagnosearm eine hypothetische Kohorte von 100.000 Männern den Prozess durchläuft - die zwei Alternativen bei vorliegendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom modelliert: (A) **Standardverfahren (transrektale Ultraschall geführte (TRUS) Biopsie)**, (B) **mpMRI vor einer MR geführten Biopsie**. Bei den beiden Alternativen bringt die Diagnostik entweder ein positives oder negatives Testergebnis. Ein positives Testergebnis ergibt sich in zwei Fällen: richtig positives (true positive, TP) und falsch positives (false positive, FP).) Testergebnis. Bei einem negativen Testergebnis handelt es sich entweder um ein richtig negatives (true negative, TN) oder um ein falsch negatives (false negative, FN).

Der für die Berechnung verwendete Entscheidungsbaum wird in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden**. dargestellt:



Abbildung 1: Entscheidungsbaum der gesundheitsökonomischen Analyse



DRU = digital rektale Untersuchung, PCA = Prostatakarzinom, PSA = Prostataspezifisches Antigen, TRUS Biopsie = transrektalen Ultraschall geführte Biopsie, TP = richtig positiv, TN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ

### 10.1.2.9 Parameter

Folgende Parameter wurden, unter Hinweis der Quellenangaben, im Modell sowie in den Szenarien verwendet:

	detection prostate cancer	detection significant Pca	active surveillance	detection insignificant Pca
MW Sens alle mpMRIs	0,68	0,62	0,54	
MW Spez alle mpMRIs	0,66	0,78	0,75	
MW Sens alle mpMRIs, nur hochwertige Evidenz	0,62	0,32	0,56	
MW Spez alle mpMRIs, nur hochwertige Evidenz	0,77	1,00	0,59	
MW Sens alle TRUS Btx	0,81	0,76	0,83	
MW Sens mpMRI-Btx	0,85	0,91		0,44

MW = Mittelwert; Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität

Dabei wurden aus allen Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben aus der inkludierten Literatur ungeachtet der Einzelanwendungen (also alle Arten von mpMRI) die jeweils unteren und jeweils oberen Werte gemittelt und von diesen beiden Mittelwerten noch einmal der Durchschnitt genommen. Mittelwerte der Sensitivitäten und Spezifitäten deshalb, weil für die meisten Studien keine Grunddaten für ein Pooling zur Verfügung standen. Gepoolte Daten für die Biopsie sind aus Schoots 2015 entnommen.



Die Prävalenz wurde mit 0,3 aus der Studie Stadlbauer et al. (83) übernommen.

Die Kosten-Effektivitätsanalyse von deRooji 2013 (84) nimmt eine Sensitivität der TRUS Biopsie von 0,45 an. Hintergrund sind vier Studien aus einer systematischen Suche, deren Systematik nicht beschrieben ist. Die vier inkludierten Studien(53), (85), (86), und (87) untersuchten mpMRI-Biopsien und verglichen die Ergebnisse mit vorhergehenden TRUS Biopsie oder Biopsie (ohne TRUS) Ergebnissen, wobei nicht immer klar unterscheidbar ist, ob mit „Biopsie“ einzelne Stenzen oder das gesamte Biopsie-Ergebnis aus üblicherweise 12 Stenzen gemeint ist. Die Vergleiche finden entweder am selben Patienten statt oder gegen Patienten aus einer retrospektiven Datenbank. Die kritische Analyse dieser Studien fehlt ebenso wie die Beschreibung der systematischen Literatursuche.

Die Kosten-Effektivitätsanalyse von Stadlbauer et al. 2011 (88) basiert ihre Basiswahrscheinlichkeiten auf 7 Studien, von denen drei die Biopsie nach Screening und die Entdeckungsrate im Vergleich zum gemessenen PSA untersuchen(84), (89), (90) und die anderen(91), (92), (93), (94) eine aktive Beobachtung über mehrere Jahre (3-8) und die positiven Biopsien nach vorhergehenden negativen Biopsien untersuchen. Auch hier wird die eigentliche Testgenauigkeit der Biopsie nicht direkt evaluiert. Die Methodik der Auswahl der in die Studie von Stadlbauer inkludierten Studien ist nicht beschrieben.

Da in beiden erwähnten Studien zur Berechnung der Kosten und des Nutzens von mpMRI versus Biopsie (TRUS Biopsie) die systematische Literatursuche und die kritische Bewertung der inkludierten Studien fehlt, haben wir uns entschieden, die vorliegende Analyse auf Basis unserer Literatursuche anzusetzen. Bei uns findet sich eine gepoolte Angabe für die Biopsie von 81% Sensitivität aus Schoots 2015 (95), allerdings mit der Einschränkung einer großen Varianz der Sensitivitäten in den einzelnen Studien. Dennoch ist die gepoolte Version, also mit Gewichtung nach Studiengröße und Vergleich der primären Daten zu positiven und negativen Ergebnissen, die aus unserer Sicht sachlichste. Die Angaben von 81% Sensitivität für die Biopsie sind daher in dieser Arbeit höher als die Angaben in de Rooji mit 45% und in Stadlbauer mit 70%. Es erscheint uns dennoch valide, weil das mpMRI als alleinige Befundung nicht ausreicht und einem positiven MRI Befund immer einer Biopsie folgen muss, bevor eine Prostatektomie angedacht werden kann. Umgekehrt hat auch die Biopsie den Nachteil, dass man über die Quadranten-Stenzen dennoch nur Stichproben zieht und nicht die gesamte Prostata untersucht, mit dem Ergebnis eventuell nicht entdeckter Tumoren.

Grundsätzlich ist es schwierig, den Referenzstandard gleichzeitig als Vergleichswert der Analyse heranzuziehen. Die Ergebnisse sind daher auch unter Einbeziehung dieser Unsicherheitsfaktoren, also der breiten Ergebnis-Streuung, der verschiedenen Messmethoden für die Sensitivität der Biopsie (gepoolt) und der mpMRI Versionen (gemittelt) und der Angaben aus unterschiedlicher Methodik der Literaturinklusion, zu lesen.

Tabelle 12: Wahrscheinlichkeiten und Parameter des Modells

Parameter	Wert	Quelle
Sensitivität mpMRI	0,62	Ergebnis der Literaturanalyse
Spezifität mpMRI	0,77	Ergebnis der Literaturanalyse
Sensitivität TRUS Biopsie	0,81	Ergebnis der Literaturanalyse
Spezifität TRUS Biopsie	1	Ergebnis der Literaturanalyse
Sensitivität MR geführte Biopsie	0,85	Ergebnis der Literaturanalyse
Spezifität MR geführte Biopsie	1	Ergebnis der Literaturanalyse
Prävalenz PCa bei pos. Verdacht	0,3	(13)
Hypothetische Kohorte	100.000	Annahme
Signifikantes PCa	0,2	
Insignifikantes PCa	0,8	

Zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten wurden folgende Formeln verwendet:

Tabelle 13: Formeln zur Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten

Sensitivität	richtig positiv / (richtig positiv + falsch negativ)
Spezifität	richtig negativ / (richtig negativ + falsch positiv)
Prävalenz	Richtig positiv + falsch negativ
1-Prävalenz	richtig negativ + falsch positiv

### 10.1.2.10 Kosten

Bei den Kosten handelt es sich um die tatsächlich angefallenen Kosten im niedergelassenen Bereich. Es wurden die Umsatzdaten der HONO-Datenbank mit den Frequenzdaten in Relation gesetzt. Somit werden die tatsächlich angefallenen Kosten im österreichischen Durchschnitt für das Abrechnungsjahr 2014 verwendet.

Tabelle 14: Berücksichtigte Durchschnittskosten im Modell

Komponente	EUR	Quelle
TRUS Biopsie	80,18	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
mpMRI	157,06	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
Fallpauschale	11,07	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
Ordination	8,76	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
PSA-Test	6,53	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
DRU/ Tastbefund	3,22	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014
Biopsie	21,34	HONO-Datenbank ; Abrechnungsjahr 2014

### 10.1.3 Ergebnisse

In Tabelle 15 werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt. Diese zeigen für die Vergleichsalternativen, unter Verwendung der im Kapitel Parameter beschriebenen Wahrscheinlichkeiten, folgendes Ergebnis:

- **TRUS Biopsie**

Der Einsatz der TRUS Biopsie bei einer hypothetischen Kohorte von **100.000 Männern** mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom und einer geschätzten Prävalenz von 30 Prozent, liefert **24.300 positive** und **75.700 negative** Testergebnisse. Von den 100.000 biopsierten Männern werden **94.300 richtig diagnostiziert**. Im Schnitt werden pro richtig detektiertem Prostatakarzinom **4,1 Biopsien** durchgeführt. Die Kosten pro richtig diagnostiziertem Fall liegen bei **116 EUR** und jene pro untersuchtem Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom bei **110 EUR**.

- **mpMRI + MRI Biopsie**

Die Verwendung der kombinierten Untersuchungsmethode (mpMRI + MRI Biopsie) führt zu dem Ergebnis, dass bei der hypothetischen Kohorte von **100.000 Männern** mit Verdacht auf Prostatakarzinom und einer geschätzten Prävalenz von 30 Prozent **15.810 positive** und **84.190 negative** Testergebnisse vorliegen. Von den 100.000 untersuchten Männern werden **85.810 richtig diagnostiziert**. Pro richtig detektiertem Prostatakarzinom werden im Schnitt **2,2 Biopsien durchgeführt**. Die Kosten pro richtig diagnostiziertem Fall liegen bei **298 EUR** während die Kosten pro untersuchtem Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom bei **255 EUR** liegen.

Der Vergleich der Diagnosemethoden zeigt, dass die TRUS Biopsie aus Effektivitätsgründen als dominant angesehen werden kann. Es werden einerseits **8.490 Fälle richtiger diagnostiziert**, andererseits werden in der Vergleichsgruppe mpMRI pro richtig detektiertem Prostatakarzinom **1,9 Biopsien** weniger durchgeführt. Die Kosten pro richtig diagnostiziertem Fall unterscheiden sich um **ca. 40 Prozent**, jene pro untersuchtem Mann um **rund 43 Prozent**.

Tabelle 15: Ergebnisse des Analysemodells

Alternative	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie
durchgeführte Biopsien gesamt	100.000	34.700
tatsächlich vorhandene PCas	30.000	30.000
richtig detektierte PCas (TP)	24.300	15.810
nicht detektierte PCas (FN)	5.700	14.190
kein PCa vorhanden - richtig diagnostiziert (TN)	70.000	70.000
falsch diagnostizierte PCas (FP)	0	0
richtig diagnostizierte Fälle (TP+TN)	94.300	85.810
<b>Biopsien / richtig detektiertem PCa (TP)</b>	<b>4,1</b>	<b>2,2</b>
<b>Kosten/richtig diagnostiziertem Fall (TP+TN Fälle)</b>	<b>116</b>	<b>298</b>
<b>Kosten/untersuchtem Mann mit Verdacht auf PCa</b>	<b>110</b>	<b>255</b>

PCa = Prostatakarzinom, TP = richtig positiv, TN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, TRUS = transrektale Ultraschall geführte Biopsie, mpMRI = multiparametrischen Magnetresonanz Imaging; MRI = multiparametrisches Magnetresonanz Imaging

### 10.1.4 Szenarioanalyse

Die Ergebnisse des systematischen Reviews dieses HTA Berichts zeigen, dass **die verfügbare Evidenz für den Einsatz des mpMRIs beim Verdacht auf Prostatakarzinom niedrig ist**. Dies ist vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass in der Literatur **relativ heterogene Testgenauigkeiten** enthalten sind. Zusätzlich gilt es zu berücksichtigen, dass in **keiner Studie ein direkter Vergleich der gewählten Vergleichsalternativen** TRUS Biopsie und mpMRI mit nachgelagerter MR geführten Biopsie durchgeführt wird.

Vergleicht man die Ergebnisse der **Szenarien 1-4** in Tabelle 16 wird deutlich, dass die Effektivität der Untersuchungsmethoden relativ stark mit der Testgenauigkeit korrelieren. Für die Szenariobildung wurden einerseits Werte aus diesem HTA Bericht verwendet (Szenario 1-3) und andererseits die Werte für die TRUS Biopsie aus einer Kosteneffektivitätsanalyse von DeRooij et al. (84). Die Szenarien 1-3 zeigen, dass die **Anzahl der richtig diagnostizierten Fälle** in der Vergleichsgruppe TRUS Biopsie **höher ist** als jene in der Gruppe der Kombinationsuntersuchung. Andererseits werden in der Vergleichsgruppe des mpMRI mit anschließender MR Biopsie **weniger Biopsien** durchgeführt. Szenario 4 variiert neben der Sensitivität der TRUS Biopsie auch die Spezifität. Unter Berücksichtigung dieser Testgenauigkeit dominiert das mpMRI mit anschließender MR geführten Biopsie aus Effektivitätsgründen.

In der Metaanalyse von Schoots (96), welche 16 Studien mit 1.926 Patienten berücksichtigt, werden auch jene Studien analysiert, welche die TRUS Biopsie direkt mit der MR geführten Biopsie vergleichen. Das vorgelagerte mpMRI entfällt in diesen Fällen. Szenario 5 stellt die Ergebnisse unter Berücksichtigung der entsprechenden Parameter und Kosten dar. Von den 100.000 durch TRUS Biopsie untersuchten Fälle haben **24.300 ein positives** Testergebnis und **75.700 ein negatives**. Insgesamt werden **94.300 Fälle richtig diagnostiziert**. Im Vergleichsarm der MR geführten Biopsie haben **25.500 Fälle ein positives** Testergebnis und **74.500 ein negatives**. Insgesamt werden **95.500 Fälle richtig diagnostiziert**.

Die Kosten pro richtig diagnostiziertem Fall und pro untersuchtem Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom waren in allen Szenarien im Diagnosearm der kombinierten Untersuchungsmethode höher.

Um die Unsicherheit der Testergebnisse und ihre Auswirkung auf die Gesamtergebnisse zu untersuchen sowie die Robustheit des Modells zu überprüfen, wurden eine deterministische und eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Tabelle 16: Szenarioanalyse des Analysemodells

Szenario	Base case		Szenario 1		Szenario 2		Szenario 3		Szenario 4		Szenario 5		Szenario 6	
			mpMRI Sens 0,32, Spez 1 (Ergebnis der Literaturanalyse)		TRUS Biopsie Sens 0,76 (Ergebnis der Literaturanalyse)		mpMRI Sens 0,91 (Ergebnis der Literaturanalyse)		TRUS Biopsie Sens 0,456, Spez 0,88 (DeRooij 2013)		Direkter Vergleich TRUS / MRI Biopsie		Prävalenz 50%	
Alternative	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie	TRUS Biopsie	MRI Biopsie	TRUS Biopsie	mpMRI + MRI Biopsie
durchgeführte Biopsien gesamt	100.000	34.700	100.000	9.600	100.000	34.700	100.000	34.700	100.000	34.700	100.000	100.000	100.000	42.500
tatsächlich vorhandene PCas	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	50.000	50.000
richtig detektierte PCas (TP)	24.300	15.810	24.300	8.160	22.800	15.810	22.800	16.926	13.680	15.810	24.300	25.500	40.500	26.350
nicht detektierte PCas (FN)	5.700	14.190	5.700	21.840	7.200	14.190	7.200	13.074	16.320	14.190	5.700	4.500	9.500	23.650
kein PCa vorhanden - richtig diagnostiziert (TN)	70.000	70.000	70.000	70.000	70.000	70.000	70.000	70.000	61.600	70.000	70.000	70.000	50.000	50.000
falsch diagnostizierte PCas (FP)	0	0	0	0	0	0	0	0	8.400	0	0	0	0	0
richtig diagnostiziertem Fall (TP+TN)	94.300	85.810	94.300	78.160	92.800	85.810	92.800	86.926	75.280	85.810	94.300	95.500	90.500	76.350
<b>Biopsien / richtig detektiertem PCa (TP)</b>	<b>4,1</b>	<b>2,2</b>	<b>4,1</b>	<b>1,2</b>	<b>4,4</b>	<b>2,2</b>	<b>4,4</b>	<b>2,1</b>	<b>7,3</b>	<b>2,2</b>	<b>4,1</b>	<b>3,9</b>	<b>2,5</b>	<b>1,6</b>
<b>Kosten/richtig diagnostiziertem Fall (TP+TN)</b>	<b>116</b>	<b>298</b>	<b>116</b>	<b>263</b>	<b>118</b>	<b>298</b>	<b>118</b>	<b>294</b>	<b>146</b>	<b>298</b>	<b>116</b>	<b>201</b>	<b>121</b>	<b>355</b>
<b>Kosten/untersuchtem Mann mit Verdacht auf PCa</b>	<b>110</b>	<b>255</b>	<b>110</b>	<b>206</b>	<b>110</b>	<b>255</b>	<b>110</b>	<b>255</b>	<b>110</b>	<b>255</b>	<b>110</b>	<b>192</b>	<b>110</b>	<b>271</b>

PCa = Prostatakarzinom, TP = richtig positiv, TN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, TRUS = transrektale Ultraschall geführte Biopsie, mpMRI = multiparametrischen Magnetresonanzenz Imaging; MRI = multiparametrisches Magnetresonanzenz Imaging

### 10.1.5 Sensitivitätsanalyse

Die Daten, die in gesundheitsökonomische Analysen einfließen, stammen aus unterschiedlichen Quellen und sind teilweise mit Unsicherheit behaftet. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Wirklichkeit zu komplex ist um sie in einem einfachen Modell exakt abbilden zu können(96). Um die Robustheit des verwendeten Modells zu überprüfen und die Parameter zu identifizieren, welche das Ergebnis beeinflussen, wurde für die Basisfallanalyse je eine deterministische und eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### 10.1.6 Deterministische Sensitivitätsanalyse

Deterministische Sensitivitätsanalysen variieren einzelne Parameter. Im vorliegenden Fall wird diese univariat durchgeführt, indem jeweils nur eine Variable verändert wird und die übrigen Variablen konstant gehalten werden. Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Variablen. Die Minimum- und Maximumwerte der Parameter stammen Großteils aus den im HTA-Bericht verwendeten Studien.

Tabelle 17: Variation der Parameter für die deterministische Sensitivitätsanalyse

	Wert von Inputs			Quelle
	Basisfall	Minimum	Maximum	
<b>Sensitivität mpMRI</b>	0,62	0,26	0,98	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Spezifität mpMRI</b>	0,77	0,12	1	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Sensitivität TRUS Biopsie</b>	0,81	0,17	1	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Spezifität TRUS Biopsie</b>	1	0,9	1	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Sensitivität für Biopsie (nach mpMRI)</b>	0,85	0,44	0,91	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Spezifität für Biopsie (nach mpMRI)</b>	1	0,9	1	Ergebnis der Literaturanalyse
<b>Prävalenz des PCa</b>	0,3	0,24	0,36	Annahme
<b>Kosten von TRUS Biopsie (€)</b>	80,18	64,15	96,22	Annahme
<b>Kosten von mpMRI (€)</b>	157,06	125,65	188,47	Annahme

Auf Basis der Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalyse wurde das sogenannte „Tornado Diagramm“ erstellt. Das Tornado Diagramm stellt den Einfluss der Variablen auf die Kosteneffektivität dar.

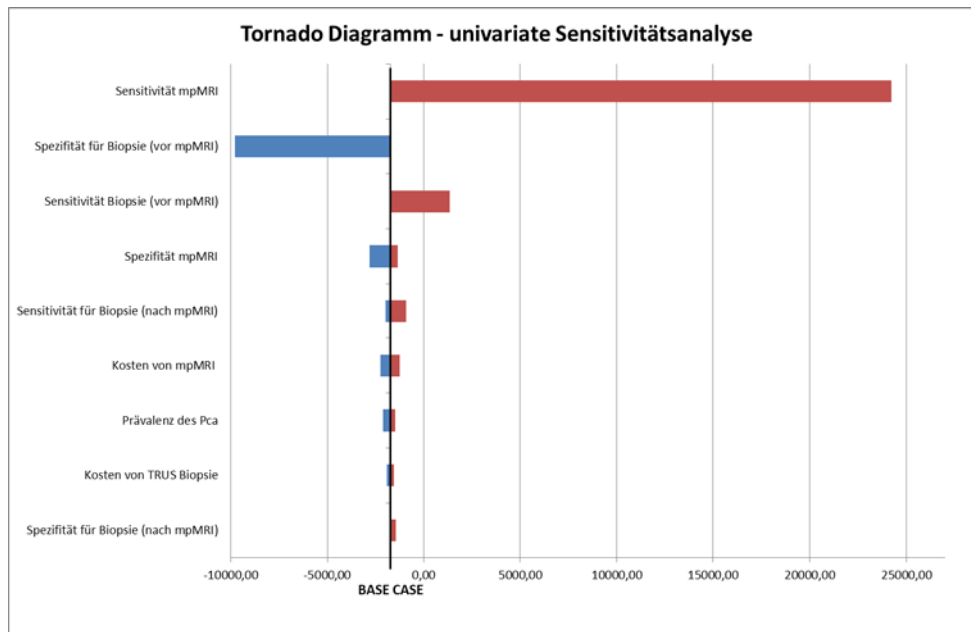
Den größten Einfluss haben folgende Parameter:

- Sensitivität von mpMRI
- Sensitivität von TRUS Biopsie

Die Kosteneffektivität der kombinierten Untersuchungsmethode (mpMRI + MR geführte Biopsie) korreliert stark mit der Sensitivität des mpMRI sowie der TRUS Biopsie. Die Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalyse zeigen, dass lediglich diese zwei Variablen (Sensitivität von mpMRI und TRUS Biopsie) die Kosteneffektivität des kombinierten Diagnoseverfahrens positiv beeinflussen können.

Abbildung 2 stellt das Ergebnis unter Berücksichtigung der verwendeten Annahmen dar.

Abbildung 2: Tornado Diagramm – univariate Sensitivitätsanalyse



### 10.1.7 Probabilistische Sensitivitätsanalyse

Um die Robustheit der Ergebnisse der Analyse zu überprüfen, wurde zusätzlich eine probabilistische Sensitivitätsanalyse anhand einer Monte-Carlo Simulation durchgeführt. Das Ziel dieses entscheidungsanalytischen Simulationsverfahrens ist es, unsichere Einflussparameter über einen bestimmten Bereich zu variieren, um so eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der zu erwartenden Ergebnisse zu generieren. Dadurch erhält man die Möglichkeit, multiple Sensitivitätsanalysen über eine große Zahl von Parametern simultan durchzuführen(53).

Für die vorliegende Analyse wurden 500 Simulationen durchgeführt. Dabei wurde die Sensitivität und Spezifität der Diagnosemethoden (TRUS Biopsie, mpMRI und MRI Biopsie), die Prävalenz sowie die Kosten variiert.

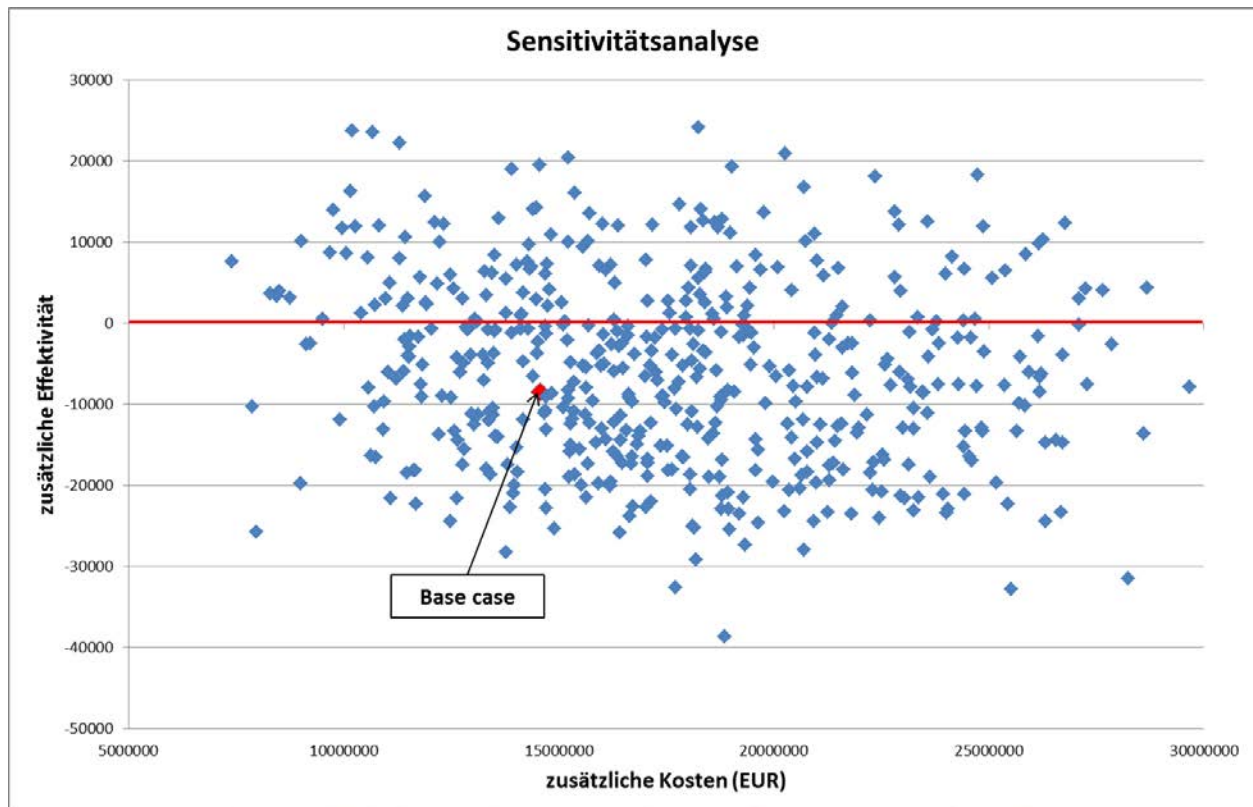
Ein Punkt in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** entspricht dem Ergebnis einer Simulation. Das Ergebnis stellt das Verhältnis zwischen zusätzlichen Kosten und der zusätzlich erzielbaren Effektivität dar. Die Ergebnisse beziehen sich auf die hypothetische Kohorte von 100.000 Männern.

Die Punkte unter der roten Linie, stellen jene Simulationen dar, für die keine zusätzliche Effektivität des kombinierten Diagnoseverfahrens gefunden werden konnte. In diesen Fällen liegt keine Kosteneffektivität für die kombinierte Untersuchungsmethode vor und die TRUS Biopsie bleibt das dominante Verfahren.

Die Ergebnisse weisen außerdem eine hohe Standardabweichung auf, was vor allem auf die Heterogenität der Testgenauigkeit zurückzuführen ist.

In ca. 30 Prozent der Simulationen kann eine zusätzliche Effektivität durch das kombinierte Untersuchungsverfahren generiert werden. Die Kosteneffektivität dieses Diagnoseverfahrens kann auch durch eine Variation der Kosten erreicht werden. Dazu müsste man sich auf einen entsprechenden Schwellenwert, welchen man bereit ist zu zahlen, einigen.

Abbildung 3: probabilistische Sensitivitätsanalyse



### 10.1.8 Limitationen

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse gilt es folgendes zu berücksichtigen:

- Es wurden keine klinischen Studien identifiziert, welche beide Alternativen direkt miteinander vergleichen
- Der gewählte Zeithorizont berücksichtigt lediglich die kurzfristige Effektivität der unterschiedlichen Diagnosemethoden. Die Lebensqualität sowie die Mortalität werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.
- Es handelt sich nicht um eine vollständige Analyse, da die Kosten und Effektivitäten getrennt voneinander dargestellt werden.
- Das Modell wurde bis zur Diagnosestellung simuliert. Therapie- / Behandlungspfade wurden zunächst ausgeklammert.

### 10.1.9 Diskussion zur Entscheidungsanalyse

Schöffski (2008) weist darauf hin, dass gesundheitsökonomische Analysen vor allem für den Bereich Arzneimittel eingesetzt werden. Dies liegt vor allem an der Tatsache, dass klinische Studien für die Zulassung notwendig sind. Deshalb ist die Datenlage in diesem Bereich relativ gut. Diese wird beim Vergleich von nicht-medikamentösen Therapien tendenziell schlechter(13).



Diese Entscheidungsanalyse untersucht die Anwendung des mpMRI bei Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Die Ergebnisse aus Perspektive der Sozialversicherung zeigen, dass durch den Einsatz des kombinierten Verfahrens (mpMRI + MR geführte Biopsie) **1,9 Biopsien** pro richtig detektiertem Prostatakarzinom vermieden werden können. Die Analyse hat gezeigt, dass die Anzahl der durchgeführten Biopsien durch ein vorgelagertes mpMRI um rund zwei Drittel reduziert werden kann (**34.700 vs. 100.000**). Andererseits werden im Diagnosearm der TRUS Biopsie im Vergleich zur kombinierten Untersuchung mehr Fälle (**8.490**) richtig diagnostiziert. Die kombinierte Untersuchungsmethode verursacht pro untersuchtem Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom Mehrkosten von **ca. 43 Prozent**. Pro richtig diagnostiziertem Fall ergeben sich Mehrkosten von **ca. 39 Prozent**.

Die Stärke der Analyse besteht darin, dass die Daten für die Testgenauigkeit aus dem vorliegenden systematischen HTA-Bericht herangezogen werden konnten. Die Limitationen der Analyse wurden im vorigen Kapitel näher beschrieben.

Eine zusätzlich durchgeführte **unsystematische Suche** nach gesundheitsökonomischen Studien, welche die Kosteneffektivität der Magnetresonanztomographie untersuchen, kam zu folgendem Ergebnis:

Es konnten vor allem drei Studien gefunden werden, welche die gewählten Alternativen berücksichtigen und ähnliche Methoden verwenden.

Willis et al. (97) vergleichen in ihrer Entscheidungsanalyse die TRUS Biopsie mit dem Kombinationsverfahren (mpMRI + MRI geführte Biopsie). Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die mpMRI Strategie die dominantere ist, da dadurch mehr Fälle richtig diagnostiziert werden. Im Vergleich zur vorliegenden Analyse verwenden die Autoren andere Testgenauigkeiten (TRUS Biopsie: Sensitivität (50%), Spezifität (90%); mpMRI: Sensitivität (80%), Spezifität (90%); MRI geführte Biopsie: Sensitivität (80%), Spezifität (90%)).

DeRooij et al. (de Rooij, 2014 #30) verwenden in ihrer Studie eine Kombination aus einer Entscheidungsbaumanalyse und einem Markov Model. Verglichen wird die TRUS Biopsie mit dem Kombinationsverfahren (mpMRI + MRI geführte Biopsie). Durch den zusätzlichen Einsatz des Markov Modells wird es möglich, die Ergebnisse der Entscheidungsbaumanalyse zu extrapolieren. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von zehn Jahren simuliert. Die Ergebnisse, welche laut Autoren mit vielen Unsicherheiten behaftet sind zeigen, dass die MR-Strategie als dominant erachtet wird. Auch hier weichen die verwendeten Parameter von der vorliegenden Analyse ab (TRUS Biopsie: Sensitivität (46%), Spezifität (88%), mpMRI: Sensitivität (74%), Spezifität (88%); MRI geführte Biopsie: Sensitivität (90%), Spezifität (100%)).

Stadlbauer et al. (98) analysieren die Anwendung der MR-Bildgebung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms vor Durchführung einer ersten Prostatabiopsie. Diese Alternative wurde mit der TRUS Biopsie verglichen. Die Autoren kommen in ihrer Entscheidungsanalyse zu dem Schluss, dass keine eindeutige Empfehlung für oder gegen die Anwendung des MR in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms getroffen werden kann.

Aufgrund der begrenzten Ressourcen konzentrierte sich diese Entscheidungsanalyse zunächst auf die kurzfristig erzielte Effektivität der Diagnosealternativen. Eine Biopsie stellt außerdem einen invasiven Eingriff dar, der zu Schmerzen und Blutungen führen kann, was wiederum zu einer Einschränkung in der Lebensqualität führt. Weitere gesundheitsökonomische Studien sollten deshalb neben der Lebensqualität auch den Faktor Zeit und in diesem Zusammenhang den Behandlungsablauf berücksichtigen.

### 10.1.10 Conclusio

**Eine eindeutige Aussage zur Effektivität des mpMRI bei Männern mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist derzeit schwierig.** Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieses HTA-Berichts zeigt sich, dass im Basisfall die TRUS Biopsie die dominante Diagnosemethode darstellt, da durch die Verwendung dieser Diagnosemethode die Zahl der richtig diagnostizierten Fälle zehn Prozent höher liegt als in der Vergleichsalternative. Die Kosten für das kombinierte Untersuchungsverfahren pro untersuchtem Mann mit Verdacht auf Prostatakarzinom sind um ca. 43 Prozent höher als in der Vergleichsalternative. Die Sensitivitätsanalysen haben gezeigt, dass **das Modell zwar in der Variation der Variablen relativ robust ist, jedoch auf die Sensitivität des mpMRI sowie der TRUS Biopsie reagiert. Die Testgenauigkeit dieser Parameter schwankt in den verwendeten Studien enorm.**

## 11 Sicherheit

Es wurden weder für mpMRI noch für TRUS andere Nebenwirkungen als jene der Konsequenzen falsch positiver oder falsch negativer Befunde in den Studien dokumentiert.

Für die Biopsie wird die Gefahr von Blutungen berichtet, eine Biopsie ist jedoch in der Diagnostik des PCa nicht vermeidbar.

Die Untersuchungen an der Prostata beinhalten fast immer eine Art von rektalem Zugang (digitale rektale Untersuchung, rektaler Zugang zur Prostata für die Biopsie, Endorektalspule bei MRI). In einer Studie (82) wird der Verlust eines Patienten aus der Studienpopulation berichtet, der aufgrund von Intoleranz der Schmerzen beim rektalen Zugang die Untersuchung abgebrochen hat.

MRI arbeitet mit Magnetfeld, für die entsprechende Nutzung (keine Metallimplantate im Bildgebungsbereich) existieren jeweils entsprechende Benutzungsrichtlinien. MRI erzeugt keine Strahlenbelastung für Patienten oder Untersucher.

Mögliche Umweltbelastungen resultieren sekundär aus der Entsorgung der Großgeräte bzw. im Bereich des Energieverbrauchs.

Der Bereich der Sicherheit wurde daher nicht näher untersucht.



Tabelle 18: Evidence profile: efficacy of mpMRI for prostate cancer

	Detection of prostate cancer		detection of significant Pca		active surveillance		n studies	n patients	Study limitations quality index mean *	Inconsistency**	***	Other modifying factors	Strength of evidence**
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Spezi-ficity	Sensitiv-ity	Spezi-ficity							
DWI	55-92%	39-83%	10-75%	77-95%	75%		1 systematic review mit 3 Studien, 4 prospective	3627	0,4 (0,21-0,68)	high	low	low	low
MRSI	45-92%	46-89%	20-40%		66-77%	83-97%	1 systematic review mit 2 Studien, 1 metaanalysis	>1256	0,5 (0,21-0,86)	high	low	low	low
DCE	49-79%	52-69%	27-70%	93%			2 Metaanalysen	> 388	0,52 (0,44-0,93)	high	low	low	low
T2W	57-72%	44-73%	0-85%	94%			1 Metaanalyse	>2102	0,56 (0,44-0,93)	high	low	low	low
mpMRI (onA)	72-98%	12-89%					3 Metaanalysen	>2960	0,55 (0,32-0,86)	high	low	low	low
DWI+DCE	26-70%		65-80%	73-85%	25-52%		1 systematic review mit 13 Studien	3188	0,21	high	low	low	very low
DWI+DCE+MRSI	46-64%	82%	73%	86%	30-99%		1 systematic review mit 6 Studien und 1 retrospective	2131	0,31 (0,21-0,6)	high	low	low	very low
T2W+MRI+MRSI	29%	100%	33%	100%			1 Metaanalyse, 1 retrospektive study	187	0,71 (0,6-0,93)	high	low	low	moderate
DCE+MRSI	27-71%	48-100%	30%	100%			1 Metaanalyse	>161	0,67 (0,6-0,72)	high	low	low	moderate
MRI (onA)	85%	60%			19-93%	40-78%	3 Metaanalysen	>1028	0,68 (0,64-0,86)	high	low	low	moderate
T2W+DCE	73%	50%	82%	59%			3 Studien (2 prospective, 1 retrospektive)	1270	0,55 (0,44-0,6)	high	low	low	low
DWI+MRSI	29-74%	92-100%	33-75%	66-100%			2 Studien (1 prospective, 1 retrospektive)	103	0,68 (0,6-0,76)	high	low	low	moderate
T2W+DWI+DCE	81-86%	39-94%	90%	50%			3 Studien (2 prospective, 1 retrospektive)	1243	0,55 (0,44-0,6)	high	low	low	low
T2W+DWI+MRSI	71-88%	61-71%	80%	76%			2 Studien (1 prospective, 1 retrospektive)	101	0,63 (0,6-0,68)	moderate	low	low	low
T2W+DCE+MRSI	73%	47%	83%	57%			1 retrospektive	55	0,6	n.a.	low	low	low
T2W+DWI	72-79%	67-83%	81%	73%			3 Studien (2 prospective, 1 retrospektive)	130	0,55 (0,44-0,6)	moderate	low	low	low
T2W+DWI+DCE+MRSI	79%	41%	90%	52%			1 retrospektive	55	0,6	n.a.	low	low	low
MRI+MRSI	84%	73%					1 Metaanalyse		0,86	high	low	low	moderate
<b>Sum of Range</b>	<b>26-98%</b>	<b>12-</b>	<b>0-90%</b>	<b>52-</b>	<b>19-</b>	<b>40-</b>							



	Detection of prostate cancer		detection of significant Pca		active surveillance		n studies	n patients	Study limitations quality index mean *	Inconsistency**	***	Other modifying factors	Strength of evidence**
		100%		100%	99%	97%							
									*calculated as number of "yes"/number of items in appraisal tool. Low quality defined as <0,33; moderate quality defined as 0,34-0,66; high quality defined as >0,66	**defined as differences of >10 between sensitivity or specificity values	***no surrogates used		***low=defined as moderate quality with high inconsistency; moderate = high quality and high inconsistency; very low = low quality and high inconsistency

## Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ

### 1. METHODIK

#### 1.1 Generelle Methodenbeschreibung

##### 11.1 Qualität der Evidenz

Diagnostische Übersichtsarbeiten wurden anhand der PRISMA Checkliste bewertet, diagnostische Einzelstudien anhand der STARD Checkliste. Die Werte wurden anhand der Quotienten des Anzahl der Items mit "yes" beantwortet/Anzahl der Items der Checkliste vergleichbar gemacht und mit einem Wert ab 0,66 als hohe Qualität (grün), unter 0,33 als niedrige Qualität (rot) und zwischen 0,34 und 0,65 als mittlere Qualität mit gelb bewertet.

Für Details siehe Tabelle 18 und GRADE guidelines: L:\Arbeitsprogramm\Programmlinie2 MEL\GRADE JCE Series 2011.

##### 1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie(n)

Systematische Literatursuche in Pubmed, Cochrane Library, POP Db, begrenzt auch die letzten fünf Jahre (Update zum Bericht Maringer 2012), Studien an Menschen und Volltexte verfügbar in Englisch oder Deutsch.

**Suche in Cochrane Trials** (noch nicht in Bericht aus 2012) Cochrane Library

Keine Reviews

Pubmed Suche

History

[Download history](#)[Clear history](#)

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#9</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI)) AND prostate Filters: published in the last 5 years; Humans; English; German	<a href="#">299</a>	04:35:35
<a href="#">#8</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI)) AND prostate Filters: published in the last 5 years; Humans; English	<a href="#">297</a>	04:35:00
<a href="#">#7</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI)) AND prostate Filters:	<a href="#">307</a>	04:34:21

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		<b>published in the last 5 years; Humans</b>		
<a href="#">#6</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI)) AND prostate Filters: <b>published in the last 5 years</b>	<a href="#">386</a>	04:34:09
<a href="#">#5</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI)) AND prostate	<a href="#">1183</a>	04:33:22
<a href="#">#4</a>	<a href="#">Add</a>	Search (magnetic resonance spectroscopy) OR MRSI	<a href="#">201857</a>	04:33:09
<a href="#">#3</a>	<a href="#">Add</a>	Search prostate	<a href="#">155917</a>	04:32:53
<a href="#">#2</a>	<a href="#">Add</a>	Search MRSI	<a href="#">1054</a>	04:32:40
<a href="#">#1</a>	<a href="#">Add</a>	Search magnetic resonance spectroscopy	<a href="#">201639</a>	04:32:25

Zusätzliche Suche am 3.8.2016

History

[Download history](#)[Clear history](#)

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#26</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">40</a>	10:07:39
<a href="#">#24</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">14</a>	10:07:14
<a href="#">#25</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Review; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">134</a>	10:07:05
<a href="#">#23</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield))	<a href="#">10</a>	10:06:07

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Controlled Clinical Trial; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>		
<a href="#">#19</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">481</a>	10:06:02
<a href="#">#21</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Clinical Trial; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">29</a>	10:05:55
<a href="#">#22</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>Clinical Trial; Review; published in the last 5 years; Humans; English; German</b>	<a href="#">152</a>	10:04:59
<a href="#">#20</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>published in the last 5 years; Humans; English</b>	<a href="#">469</a>	10:03:49
<a href="#">#18</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: <b>published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">498</a>	10:03:25
<a href="#">#17</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR	<a href="#">635</a>	10:03:15



Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		<b>multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)) Filters: published in the last 5 years</b>		
<a href="#">#16</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield)) AND (((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer))	<a href="#">662</a>	10:03:06
<a href="#">#15</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((diagnostic) OR diagnostic accuracy) OR diagnostic value) OR cancer diagnostic) OR diagnostic methods) OR diagnostic marker) OR diagnostic yield	<a href="#">8407928</a>	10:02:52
<a href="#">#14</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic marker</b>	<a href="#">508959</a>	10:02:13
<a href="#">#13</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic methods</b>	<a href="#">2899584</a>	10:01:56
<a href="#">#12</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic yield</b>	<a href="#">52925</a>	10:01:38
<a href="#">#11</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>cancer diagnostic</b>	<a href="#">1564827</a>	10:01:14
<a href="#">#10</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic value</b>	<a href="#">468536</a>	10:01:06
<a href="#">#9</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic accuracy</b>	<a href="#">159241</a>	10:00:50
<a href="#">#8</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>diagnostic</b>	<a href="#">8407928</a>	10:00:41
<a href="#">#7</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((Abd-Alazeez et al 2014) OR multiparametric mri prostate) OR multiparametric mri prostate cancer) OR multiparametric mri prostate cancer review) OR (multiparametric mri and prostate cancer)	<a href="#">804</a>	10:00:07
<a href="#">#6</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>multiparametric mri and prostate cancer</b>	<a href="#">788</a>	09:59:32
<a href="#">#5</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>multiparametric mri prostate cancer review</b>	<a href="#">294</a>	09:59:19
<a href="#">#4</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>multiparametric mri prostate cancer</b>	<a href="#">788</a>	09:59:10
<a href="#">#3</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>multiparametric mri prostate</b>	<a href="#">798</a>	09:59:01

## Leitlinien und Vorgehen

---

## 2 LBI-HTA Berichte

### Canadian Guidelines

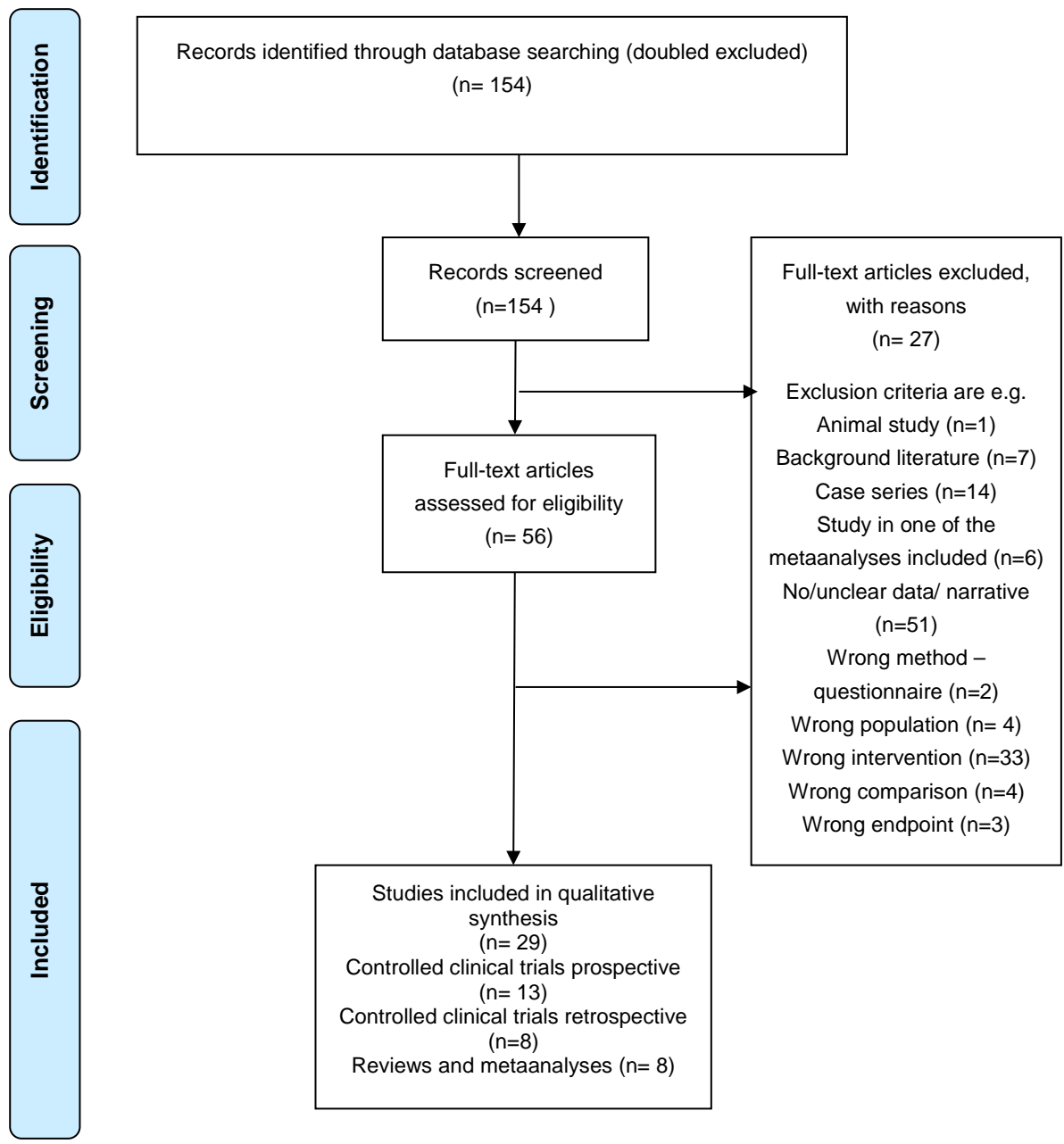
#### **POP Db**

##### Keine Ergebnisse

Die Ergebnisse der Literatursuche wurden primär durch zwei Personen unabhängig nach Titel und Abstract sortiert, auf Doppelte bereinigt, systematische Übersichtsarbeiten wurde primär gelesen, Studien in systematischen Übersichtsarbeiten wurden aus der Ergebnisliste der Pubmedsuche exkludiert.

Die Suchergebnisse wurden für das gesamte Assessment verwendet, wobei die Einleitungstexte für die Informationen zur Erkrankung und Technologie herangezogen wurden und die berichteten Daten über die diagnostischen Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, ROC, OR, je nach Darstellung in den Studien extrahiert und zusammengefasst berichtet wurden.

## 1.1.2 Flow chart der Studienauswahl



### 1.1.3 Evidenztabelle aus den inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit

Tabelle 19 Charakteristika der randomisierten Kontrollstudien

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
<b>DWI</b>						
Kim et al 2015 in Yoo 2015 (table 3)	n.a.	287	75%	Not applicable (n.a.)	Aktive Surveillance	
Jeong et al 2013 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	922	43%	84%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	ECE - extracapsular extension
Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	47	72%	77%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	ECE - extracapsular extension
Jeong et al 2013 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	922	35%	94%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	SVI seminal vesicle invasion
Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	47	73%	95%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	SVI seminal vesicle invasion
Jeong et al 2013 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	922	14%	97%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	LNI lymph node invasion
Pinaquy et al 2015 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	47	33%	91%	mpMRI bei Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA≥20 ng/mL, GS≥8, clinical stage≥T2c)	LNI lymph node invasion
Caivano 2012 prospective study	prospective study	46	92%	83%	detection of prostate cancer	n.a.
Chung 2014 (table 2, selbst berechnet) retrospective study (specimen level)	retrospektive study	115	55%	n.a.	A total of 73 PCa foci (50.4%) had maximum diameters	
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	45%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on overall prostate gland Gleason Score 7 or less

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	74%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on overall prostate gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	33%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on overall prostate gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	64%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on overall prostate gland Size greater than 5mm
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	52%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on periperal zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	74%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on periperal zone Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	40%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on periperal zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	68%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on periperal zone Size gerater than 5mm
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	10%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on central gland Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	75%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on central gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	0	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on central gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011 prospective study	prospective study	45	46%	n.a.	prostate cancer detection rate of multiparametric magnetic resonance imaging at 3T	Tumor on central gland Size gerater than 5mm
Weidner 2011 prospective study	prospective study	16	79%	39%	PSA was higher than 4.25 ng/ml up to 137	Only the peripheral zone was evaluated
Petrillo 2014 (table 2) prospective study	prospective study	136	64%	46%	abnormal digital rectal examination (99), PSA values between 2.5 and 4 ng/mL and an abnormal DRE, or PSA values between 4 and 10 ng/mL, independently from DRE or	

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
					patients with PSA values between 4 and 10 ng/mL, independently from DRE	
Isebaert 2013 prospective study, patient level (clinical table 3)	prospective study	75	45%	94%	biopsy-proven, intermediate, and high-risk prostate cancer	
<b>MRSI</b>						
Shukla-Dave et al 2012 in Yoo 2015 (table 3)	n.a.	181	66-77%		Determinierung für die aktive Beobachtung	
Javali et al 2014 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	140	24%		MRI-geführte Prostatabiopsie	
Mowatt 2013 metaanalysis indirect comparison patient level, pooled of 10 studies	Metaanalyse	438	92% (86-95)	76% (61-87)	localisation of prostate abnormalities for biopsy	
Zhang 2014 (table 4) metaanalysis of MRI for detection of prostate cancer patient level, pooled 7 studies	Metaanalyse	332	91% (85-95)	69% (62-75)	detection of prostate cancer	
Sciarra 2008 in Wu 2013 (table 3)	Metaanalyse	50	84%	88%	patients after radical prostatectomy	
Sciarra 2008 in Wu 2013 (table 3)	Metaanalyse	50	71%	83%	patients after External beam radiotherapy	
Muto 2014, retrospektive, (Biopsiesektorenebene, nicht Patientenebene)	retrospektive study	52	53%	97%	detection of tumor progression after therapy	clinical stage T1c–T2N0M0 and PSA ≤25 ng/mL, all patients received single HIFU therapy of whole-gland ablation.
Caivano 2012, prospective	prospective study	46	93%	78%	detection of prostate cancer	
Goris 2012 (table 2), retrospektive	retrospektive study	220	47%	74%	Localising prostate cancer	PSA median 6.36 (0.5–22.6); preoperative Gleason Score median 6 (3–9)
Platzek 2015, retrospektive	retrospektive study	34	57%	89%	detection of prostate cancer	elevated PSA, negative biopsy,
Thörmer 2015, retrospektive	retrospektive study	39	85%	n.a.	detection of prostate cancer	PSA 7,3 (1,2 - 56); Gleason 3-4
Chabanova 2011, prospective	prospective study	43	46%	78%	detection of prostate cancer	PSA level ranged from 1.3 to 28 ng/ml (mean PSA level 10.2 ng/ml). biopsy-proven prostate cancer scheduled for

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
comparison						radical prostatectomy
Chung 2014 (table 2, selbst berechnet), retrospective on specimen level	retrospektive study	115	45%	n.a.	whether Pca foci detected and missed show distinct histological characteristics using mMRI	A total of 73 PCa foci (50.4%) had maximum diameters $\geq 1.5$ cm, and 53 PCa foci (37.6%) had a GS $\geq 7$ (4 + 3). A total of 31 PCa foci (30.0%) tumors showed a solid growth pattern, 62 (44.0%) had a high benign/malignant ratio and 67 (47.5%) showed a high malignant epithelium/stromal ratio.
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	14%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	32%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	8%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	25%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	17%		prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	30%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	10%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	26%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	0%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central gland Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	40%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	0%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	20%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central gland Size gerater than 5mm
Weidner 2011 (table 3), prospective	prospective study	16	79%	78%	Genauigkeit	PSA was higher than 4.25 ng/ml up to 137 ng/ml. Gleason score ranged from 3+3 up to 4+4
Petrillo 2014 (table 2) , prospective	prospective study	136	76%	46%	detection of prostate cancer	abnormal digital rectal examination, PSA values between 2.5 and 4 ng/mL and an abnormal DRE, or PSA values between 4 and 10 ng/mL, independently from DRE or patients with PSA values between 4 and 10 ng/mL, independently from DRE
Styles 2014	retrospektive study	38	70%		evaluation of intraglandular prostate cancer (patients level)	cancers greater than 0.5 cc

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
<b>DCE</b>						
Mowatt 2013, metaanalysis indirect comparison patient level, pooled 3 studies	Metaanalyse	209	79% (69-87)	52% (14-88)	Cancer detection	
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled 7 studies	Metaanalyse	289	85% (78-90)	95% (88-99)	after radical prostatectomy	
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled 9 studies	Metaanalyse	83	90% (77-97)	81% (64-93)	patients after EBRT (radiotherapy)	
Chabanova 2011	prospective study	43	49%	69%	prostate cancer detection rate	
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	27%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	69%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	13%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	53%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	30%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	69%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	15%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	55%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	12%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	70%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	5%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	44%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Size gerater than 5mm
Weidner 2011, prospective	prospective study	16	79%	56%	prostate cancer detection rate	PSA was higher than 4.25 ng/ml up to 137 ng/ml. Gleason score ranged from 3+3 up to 4+4
Isebaert 2013, prospective, patient	prospective study	75	27%	93%	Prostate Cancer Localization	biopsy-proven, intermediate, and high-risk prostate cancer



Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
level						
<b>T2W</b>						
Mowatt 2013, metaanalysis indirect comparison patient level, 15 studies	Metaanalyse	620	86% (74-93)	55% (44-66)	localisation of prostate abnormalities for biopsy	
Cirillo 2009 in Wu 2013 (table 3)	retrospektive study	72	63%	83%	patients after radical prostatectomy	
Casciani 2008 in Wu 2013	prospective study	46	48%	52%	patients after radical prostatectomy	
Sella 2004 in Wu 2013	prospective study	82	95%	100%	patients after radical prostatectomy	
Kara 2011 in Wu 2013	retrospektive study	20	87%	100%	patients after External beam radiotherapy	
Westphalen 2009 in Wu 2013	retrospektive study	59	74%	68%	patients after External beam radiotherapy	
Haider 2008 in Wu 2013	prospective study	33	58%	52%	patients after External beam radiotherapy	
Chabanova 2011	prospective study	43	72%	55%	cancer detection	
Chung 2014 (table 2, selbst berechnet) retrospective specimen level	retrospektive study	115	57%	n.a.	whether Pca foci detected and missed show distinct histological characteristics	
Selnaes 2012, prospective	prospective study	48	78%	76%	diagnostic accuracy of peripheral zone prostate cancer localization	mean PSA 9,8;
Weidner 2011, prospective	prospective study	16	71%	44%	Genauigkeit (cancer detection)	PSA was higher than 4.25 ng/ml up to 137 ng/ml. Gleason score ranged from 3+3 up to 4+4
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	47%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	80%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	37%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	68%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on overall prostate gland Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	56%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	85%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Gleason Score greater than 7

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	45%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	75%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on periperal zone Size gerater than 5mm
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	5%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Gleason Score 7 or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	60%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Gleason Score greater than 7
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	0%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Size 5 mm or less
Turkbey 2011, prospective	prospective study	45	34%	n.a.	prostate cancer detection rate	Tumor on central zone Size gerater than 5mm
Isebaert 2013, prospective	prospective study	75	31%	94%	biopsy-proven, intermediate, and high-risk prostate cancer	
Panebianco 2014, RCT	prospective study	1140	67%	73%	Cancer detection	Inclusion criteria: (a) TotalPSAlevel 44 ng/ml (b) PSAdensity 40.15 (c) PSAvelocity 40.75 ng/ml/y (d) Free/totalPSAratio o0.10 whentotalPSAlevelwas between 4and10ng/ml.
<b>mpMRI onA</b>						
Zhang 2014 (table 4), metaanalysis pooled for all kinds of MRI for patient analysis (14 studies)	Metaanalyse	698	88% (84-91)	69% (65-73)	detection of prostate cancer	
deRoji 2014, Meta analysis of 7 studies, mpMRI	Metaanalyse	526	74% (66-81)	88% (82-92)	Prostate Cancer Detection	
Hamoen 2014, Diagnostic Meta-analysis 14 studies pooled,	Metaanalyse	1785	78% (70-84)	79% (68-86)	Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with mpMRI	
Hauth 2015, prospective study, (patient level)	prospective study	94	98%	12%	mpMRI in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy	
Styles 2014, multiparametric 3T MRI studies with an endorectal receiver coil in place (patients level)	retrospektive study	38	85%	n.a.	evaluation of intraglandular prostate cancer,	cancers greater than 0.5 cc
Styles 2014,	retrospektive study	38	52%	n.a.	evaluation of intraglandular	cancers 0.1 cc–0.5 cc

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
multiparametric 3T MRI studies with an endorectal receiver coil in place (patients level)					prostate cancer,	
Riches 2015, mpMRI, 1,5 T modelled for all parameters	prospective study	26	38%	98%	biopsy proven prostate Ca scheduled for radical prostatectomy	
Vos 2015, retrospektive	retrospektive study	109	88%	52%	discriminating low-grade from high-grade prostate cancer (PCa)	
Ferda 2013, prospective, mpMRI (all sequences) 3T	prospective study	191	98%	65%	detection of prostate cancer	levels PSA were 4.2 – 123 ng/ml,
Chung 2014, retrospektive (specimen level)	retrospektive study	115	55%	n.a.	whether Pca foci detected and missed show distinct histological characteristics	
Jambor 2015, Multiparametric 3T Prostate MRI	retrospektive study	55	72%	89%	detection of prostate cancer	patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy
Petrillo 2014, prospective	prospective study	136	76%	44%	detection of prostate cancer	abnormal digital rectal examination , PSA values increased
<b>DWI+DCE</b>						
Abd-Alazeez et al 2014 in Yoo 2015 (table 3)	n.a.	194	25-41%	n.a.	Determinierung für die aktive Beobachtung	
Park et al 2014 in Yoo 2015 (table 3)	n.a.	298	52%	n.a.	Determinierung für die aktive Beobachtung	pathologic state $\geq$ T3 or GS $\geq$ 7
Somford et al 2013 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	183	65%	73%	Hochrisiko-Prostatakarzinom	PSA $\geq$ 20 ng/mL, GS $\geq$ 8, clinical stage $\geq$ T2c
Park et al 2014 in Yoo 2015 (table 4)	n.a.	67	80%	85%	Hochrisiko-Prostatakarzinom	PSA $\geq$ 20 ng/mL, GS $\geq$ 8, clinical stage $\geq$ T2c
Abdi et al 2015 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	86	42%	n.a.	Cancer detection	
Kim et al 2015 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	34	54%	n.a.	Cancer detection	
Puech et al 2013 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	95	69%	n.a.	Cancer detection	
Brock et al 2014 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	121	26%	n.a.	Cancer detection	
Mozer et al 2015 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	152	54%	n.a.	Cancer detection	
Rastinehad et al 2014	n.a.	105	51%	n.a.	Cancer detection	

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
in Yoo 2015 (table 2)						
Sonn et al 2014 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	105	34%	n.a.	Cancer detection	
Ukimura et al 2015 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	127	61%	n.a.	Cancer detection	
Quentin et al 2014 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	128	53%	n.a.	Cancer detection	
Pokorny et al 2014 in Yoo 2015 (table 2)	n.a.	223	70%	n.a.	Cancer detection	
<b>DWI+DCEI+MRSI</b>						
Jambor et al 2014 in Yoo 2015	n.a.	55	63%		Cancer detection vor Prostatabiopsie	
Siddiqui et al 2015 in Yoo 2015	n.a.	1003	46%		Cancer detection vor Prostatabiopsie	
Walton Diaz et al 2013 in Yoo 2015	n.a.	649	55%		Cancer detection vor Prostatabiopsie	
Stanatakis et al 2013 in Yoo 2015	n.a.	85	38-56%		Determinierung für die aktive Beobachtung	
Turkbey et al 2013 in Yoo 2015	n.a.	133	99%		Determinierung für die aktive Beobachtung	
Thompson et al 2014 in Yoo 2015	n.a.	151	30-41%		Determinierung für die aktive Beobachtung	
Jambor 2015, patient level (table 3)	retrospektive study	55	64%	82%	Cancer detection all Pca	
Jambor 2015, patient level (table 3)	retrospektive study	55	73%	86%	Cancer detection significant Pca	
<b>T2W-MRI+MRSI</b>						
Mowatt 2013, metaanalysis indirect comparison patient level, pooled 5 studies	Metaanalyse	132	60 (46-75)	74(65-84)	localisation of prostate abnormalities for biopsy	
Jambor 2015 patient level	retrospektive study	55	29	100	Detection all Pca	
Jambor 2015 patient level	retrospektive study	55	33	100	Detection significant Pca	
<b>DCE+MRSI</b>						
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled 2 studies	Metaanalyse	134	92% (83-97)	95% (75-100)	Detection of Local Prostate Cancer Recurrence radical prostatectomy	

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled	Metaanalyse	134	90% (75-97)	90% (56-100)	Detection of Local Prostate Cancer Recurrence after External Beam Radiotherapy	
Perdona 2013, prospective cohort study	prospective study	106	71%	48%	detect prostate Ca	PSA levels below 10 ng/ml
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	27%	100%	detect all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	30%	100%	detect significant Pca	
<b>MRI ohne nähere Angaben</b>						
Zhang 2014, metaanalysis of MRI, pooled patient analysis	Metaanalyse	340	85 (77-92)	60 (53-67)	detection of prostate cancer	
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled 5 studies	Metaanalyse	251	82 (78-86)	87 (81-92)	Detection of Local Prostate Cancer Recurrence after Radical Prostatectomy	
Wu 2013, meta-analysis (patient level) pooled 5 studies	Metaanalyse	251	82 (75-88)	74 (64-82)	Detection of Local Prostate Cancer Recurrence after EBRT	
Guo 2015, diagnostic meta-analysis 7 studies pooled	Metaanalyse	1028	69 (44-86)	78 (53-91)	MRI for active surveillance	
Fradet 2010 in Guo 2015	n.a.	65	93	42	active surveillance	Low- and intermediate-risk clinical stage lower than T2c, Gleason score 6, PSAo20mg l – 1 and o33% of biopsy cores positive for cancer
Margel 2012 in Guo 2015	n.a.	56	56	95	active surveillance	Low-risk T1c-T2a, Gleason score≤6, PSAo10 ng ml– 1, 2≤ positive cores, ≤50% cancer in each core
Vargas 2012 in Guo 2015	n.a.	388	89	70	active surveillance	Low-risk T1-T2a, Gleason score≤6, PSAo10 ng ml– 1
Stamatakis 2013 in Guo 2015	n.a.	85	88	40	active surveillance	Very low-risk T1c, Gleason score≤ 6, PSAo10 ng ml– 1, 2≤positive cores, ≤50% cancer in each core, PSA densityo0.15 ngml – 1 g– 1
Vasarainen 2013 in Guo 2015	n.a.	80	52	51	active surveillance	Low-risk T stage 2 or below, Gleason score≤6, 2 ≤positive cores, PSA density o0.2 ng ml– 1 ml– 1
Mullins 2013 in Guo 2015	n.a.	300	19	97	active surveillance	Very low-risk T1c, Gleason score≤ 6, PSAo10 ng ml– 1, 2≤positive cores, ≤50% cancer in each core, PSA densityo0.15 ngml – 1 g– 1
Bonekamp 2013 in Guo 2015	n.a.	50	50	90	active surveillance	Very low-risk T1c, Gleason score≤ 6, PSAo10 ng ml– 1, 2≤positive cores, ≤50% cancer in each core, PSA

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
						density0.15 ng/ml – 1 g- 1
<b>T2W+DCE</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	73	50	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	82	59	detection of significant Pca	
Isebaert 2013, prospective; patient level	prospective study	75	43	89	Prostate Cancer Localization	
Panebianco 2014, RCT	prospective study	1140	71	79	detection of Pca	
<b>DWI+MRSI</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	29	100	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	33	100	detection of significant Pca	
Selnaes 2012, prospective	prospective study	48	74	92	peripheral zone prostate cancer localization	Defining segments with T2W signal intensity or ADC below their respective cutoff values (305.4 and 1334.5 10j6 mm2/s, respectively) as cancer
Selnaes 2012, prospective	prospective study	48	75	66	peripheral zone prostate cancer localization	Defining segments with AUC or CC/C above their respective cutoff values (93.17 and 0.475, respectively) as cancer
<b>T2W+DWI+DCE</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	81	39	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	90	50	detection of significant Pca	
Isebaert 2013, prospective; patient level	prospective study	75	59	84	Prostate Cancer Localization	
Panebianco 2014, RCT	prospective study	1140	86	94	detection of Pca	
<b>T2W+DWI+MRSI</b>						
Caivano 2012, prospective, 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging (3T MRI), with phased-array coil	prospective study	46	88	61	detection of prostate cancer	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	71	71	detection of all Pca	

Studie	Art der Studie	n patients	Sensitivität	Spezifität	Anwendung	Spezifizierung des Tumors
level						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	80	76	detection of significant Pca	
<b>T2W+DCE+MRSI</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	73	47	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	83	57	detection of significant Pca	
<b>T2W+DWI</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	72	67	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	81	73	detection of significant Pca	
Isebaert 2013, prospective; patient level	prospective study	75	54	88	Prostate Cancer Localization	
Panebianco 2014, RCT	prospective study	1140	79	83	detection of Pca	
<b>T2W+DWI+DCE+MRSI</b>						
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	79	41	detection of all Pca	
Jambor 2015, patient level	retrospektive study	55	90	52	detection of significant Pca	
<b>TRUS</b>						
Mowatt 2013, Metaanalyse, pooled 6 studies	Metaanalyse	782	27 (16-42)	81 (77-85)	Lokalisation von Prostata Abnormalitäten für die Biopsie	
<b>MRI+MRSI</b>						
Zhang 2014. Metaanaysle, pooled 4 studies	Metaanalyse	199	84% (73-92)	73% (64-80)	Erkennung eines Prostatakarzinoms	
<b>1.1.4 Risk of Bias Tabelle</b>						

Tabelle 20 Risk of bias – Reviews and metaanalyses checked in PRISMA

Checklist item	Wu 2013		Mowatt 2013		Zhang 2014		Guo 2015		deRoosji 2014		Hamoen 2014		Yoo 2015	
	no		yes		yes	Sub- title	yes		yes		yes		no	
Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	no	252	yes	1	yes		yes	1	yes	343	yes	1	no	
Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	yes	252	yes	vii	yes	578	yes	1	yes	343	yes	1	no	
Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	yes	253	yes	chapter 1	yes	579	yes	2	yes	343	yes	2	yes	488
Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	no		yes	chapter 2	no		no		no		no		no	
Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	unclear		unclear		no		no		no		no		no	
Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	yes	253	yes	chapter 2	yes	table 2	no		no		yes	table 1	no	
Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	yes	253	yes	chapter 3	yes	579, 581	no		yes	344	yes	2	no	
Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	yes	253	yes	chapter 3	yes	579, 581	no		yes	344	no		no	





Checklist item	Wu 2013		Mowatt 2013		Zhang 2014		Guo 2015		deRoosji 2014		Hamoen 2014		Yoo 2015	
State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	yes	256	yes	chapter 3	yes	581	yes	2	yes	344	yes	2, fig 1	no	
Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	yes	253	yes	17ff	yes	580	yes	2	yes	344	yes	2	no	
List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	yes	table 1	yes	table 4	yes	table 2, 3	yes	table 2 + 3	yes	table 1,2,3	yes	table 2	yes	table 2
Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	yes	table 2	yes	chapter 3, figure 4	yes	579, table 1	yes	4;5	yes	344, 345	yes	2	no	
State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	yes	253, 256	yes	figure 5,6,7; table 5; 11, 13, 14, 15,	yes	table 2, 3, fig 2, 3, 4,5, table 4,	yes	table 4, fig 4-6	yes	table 5,6,7	yes	table 2, fig 4, fig 5, fig 6	yes	table 3
Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	yes	253, 256	yes	figure 5,6,7; table 5; figure 8,9,10,	yes	579, 581, 583	yes	3	no		no		no	
<b>Sum of "yes"</b>	<b>10</b>		<b>13</b>		<b>12</b>		<b>9</b>		<b>10</b>		<b>10</b>		<b>3</b>	

Tabelle 21 Risk of bias – Diagnostic studies checked in STARD



	Identify the article as a study of diagnostic accuracy	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations	Participant recruitment: recruitment based on presenting symptoms	Participant sampling: Was the study population a consecutive	Data collection: Was data collection planned before the index test or after	The reference standard and its rationale.	Technical specifications of material and methods	Definition of and rationale for the units, cutoffs	The number, training and expertise	readers of the index tests and reference standard were blind (masked)	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy,	Methods for calculating test reproducibility, if done.	When study was done, including beginning and ending dates of recruitment.	Clinical and demographic characteristics of the study population	The number of participants satisfying the criteria for inclusion that did not undergo the index tests	Time interval from the index tests to the reference standard, and any treatment administered between.	Distribution of severity of disease	A cross tabulation of the results of the index tests	Any adverse events from performing the index tests	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty	How interminate results, missing responses and outliers of the index tests were handled.	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups	Estimates of test reproducibility, typically imprecision (as CI) at 2 or 3 concentrations.	Discuss the clinical applicability of the study findings.	Sum of "yes"
Caivano 2012	yes	yes	yes	yes	yes	before	yes	yes	unclear	yes	yes	yes	unclear	yes	no	yes	yes	no	yes	no	yes	no	no	yes	yes	17
	606	606	607	607	607	607	607, 608	607, 608		608	608	609, 610		607		607	607, 608		table 1		table 2			609, 610	612 f	0
Chung 2014	no	no	no	no	no	after	yes	yes	unclear	yes	unclear	yes	yes	yes	no	no	no	yes	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	12
							467	467	467	467	467	table 3	467, 468	467				table 1	table 2		table 3	468	table 3		471	
Turkbey 2011	no	no	yes	unclear	yes	before	yes	no	unclear	unclear	unclear	yes	yes	yes	no	no	no	yes	yes	no	yes	no	yes	no	yes	11
			1819		1819		1820					1820	1820	1819				table 3	table 3		table 3		table 3		1822	
Weidner 2011	no	no	no	yes	yes	before	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	no	yes	12	
				199					200, table 2	200	200	table 3	table 3	199	199		200		table 3						203, 204	
Petrillo 2014	no	no	yes	yes	yes	before	yes	no	unclear	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	14
			2	2	2		3			2		3	table 2	2	table 1			table 1	table 3			fig 3	table 2		4,5,6	
Isebert 2013	no	no	unclear	yes	yes	before	yes	yes	unclear	no	yes	unclear	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	no	yes	14
				1393	1393		1393,	1393,				1394		table	1393	1393		1393	table		table		table		1399-	



							1394	1394					3					2	table 3		3		4		1400		
Jambor 2015	no	yes	yes	yes	no	after	yes	yes	yes	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	no	no	yes	no	yes	15	
		1394, 95	1395	1395			1397	1397	1397	1395-1397		table 3	table 3	1395	table 1			table 5	table 3				table 3+4		1399-1401		
Panbianco 2014	no	no	yes	yes	yes	before	yes	no	unclear	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	no	no	unclear	yes	no	no	no	no	no	yes	11	
			2	2	2		3			2		3, table	table	2	2				table						6		
Muto 2014	no	no	yes	yes	yes	after	no	yes	yes	no	no	yes	no	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	no	no	no	yes	12	
			777	777	777	777		777	777			778		777	table 1			table 2	table 3-5		table 4, text 778				779f		
Goris 2012	no	yes	yes	yes	yes	after	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	19	
		12	13	13	13		13	13f	13	13		14		13	table 1	14	13	table 1	table 2		table 2		15	table 2	16		
Platzek 2015	no	yes	no	no	unclear	after	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	no	yes	no	14	
		674					675	674f	674f	675	675	675f	675f	674		674	674	table 1			text 676, 677		676, 677		677f		
Thömer 2015	no	no	no	no	no	after	yes	yes	unclear	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	no	yes	no	11	
							122	122f		123		123		122	table 1	123	123	table 1			fig 2,3 table 2,3		table 2,3		125, 127		
Chabanova 2011	no	yes	yes	yes	yes	before	yes	yes	yes	yes	yes	unclear	no	yes	no	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	17	
		292	293	293	293		293	293	293	293	293	293		293		293		fig 1	table 1	293	table 1		table 1		295		
Styles 2014	no	no	no	yes	unclear	before	yes	unclear	yes	unclear	unclear	no	no	yes	yes	no	unclear	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	8	
				440			441		441					440	text 441							table 2		table 2		443f	
Selnaes 2012	no	yes	yes	yes	yes	before	yes	yes	yes	yes	unclear	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	19	
		624	625	625	625		625f	625	626	626f		627	627	625	table 2	fig 2	625, 627	table 2	table 3,4		table 3,4, 5,6		table 3,4, 5,6	table 3	628ff		



Hauth	no	no	no	yes	yes	before	yes	yes	yes	no	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	unclear	yes	no	yes	<b>15</b>	
2015				2 of 10	2 of 10		3 of 10	2,3, of 10	yes, no, not sure		before biopsy			2 of 10	text 3 of 10	3 of 10	3 of 10	3, 4 of 10	table 2,3		table 4,5, text p 7 of 10		table 4,5, text p 7 of 10		7 of 10 f		
Riches	no	yes	yes	no	no	before	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	yes	unclear	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	<b>14</b>	
2015		1247	1248				1249	1248, 49	1249 f			1251	1251		table 1	1248		table 1	table 2,3		1251, f	1248	1251 text	table 3	1252 f		
Vos	no	no	yes	no	unclear	after	yes	yes	yes	no	no	yes	unclear	yes	yes	yes	unclear	yes	yes	no	yes	no	yes	no	yes	<b>13</b>	
2015			490				490	table 1	492			table 4		figure 1	table 2	493, table 2, fig 1		table 2	table 4		492 text, table 3		table 4		494f		
Ferda	no	no	yes	yes	unclear	before	yes	yes	no	no	no	no	no	no	no	yes	yes	no	yes	no	no	no	no	no	yes	<b>8</b>	
2013			2791	2791			2792	2792								2792	2792		table 1						2792f		
Perdona	no	yes	yes	no	yes	before	yes	yes	yes	unclear	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	yes	<b>18</b>
2013		762	762		763		762	762	762			763	763	762	table 1	763	762	table 1	table 2	763	table 2	763			764		

## Anhang 2: Checklist für potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte

<b>1. Ethik</b>	
Beeinflusst der Einsatz oder die Verweigerung der Behandlung mittels Intervention irgendwelche Ethiken oder Traditionen?	No
Gibt es Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsanwendung, die ethisch relevant sein können?	Yes
Bei Zusatzkosten von bis zu 400€ und einem Zusatznutzen von möglicherweise weniger notwendigen Biopsiestanzen ohne therapeutische Konsequenzen bei 80% der Patienten ist die gesellschaftliche Perspektive von der Perspektive des Betroffenen divergent.	
<b>2. Organisation</b>	
Führt die Einführung der Intervention oder ihrer potentiellen Nutzung/ Nichtnutzung zu organisatorischen Veränderungen?	Yes
Gibt es organisatorisch relevante Unterschiede zwischen der Intervention und ihrer/n Alternative(n)?	Yes
<b>3. Soziales</b>	
Wirft die Einführung der Intervention neue soziale Fragen auf?	No
Gibt es Unterschiede in sozialen Aspekten zwischen der Intervention und ihren Alternativen?	No
<b>4. Recht</b>	
Wirft die Einführung der Intervention neue rechtliche Fragen auf?	No
Gibt es Unterschiede in rechtlichen Aspekten zwischen der Intervention und ihren Alternativen?	No

## 12 Referenzen

1. Lemaitre G, Marti R, Freixenet J, Vilanova JC, Walker PM, Meriaudeau F. Computer-Aided Detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: a review. *Computers in biology and medicine*. 2015;60:8-31.
2. Mowatt G, Scotland G, Boachie C, Cruickshank M, Ford JA, Fraser C, et al. The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2013;17(20):vii-xix, 1-281.
3. PRISMA c. <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>.
4. STARD c. [www.equator-network.org/wp.../03/STARD-2015-checklist.pdf](http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/03/STARD-2015-checklist.pdf).
5. Maringer B. Mag. <http://www.hauptverband.at/portal27/hvbportal/content?contentid=10007.694066&viewmode=content:HVB>, 2012.
6. Statistik Austria A. Österreichisches Krebsregister (Stand 02.10.2015).
7. Aydin H, Kizilgoz V, Tekin BO. Overview of current multiparametric magnetic resonance imaging approach in the diagnosis and staging of prostate cancer. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2015;31(4):167-78.
8. EAU. European Association of Urology. 2016.
9. AUA. American Urological Association AUA. 2010\_2014, 2013.
10. CAR. Canadian Association of Radiologists. 2012.
11. Yoo S KJ, Jeong IG. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean J Urol* 2015 Jul;;56(7):487-97. doi: 10.4111/kju.2015.56.7.487. Epub Jun 30.
12. Kirkham AP, Haslam P, Keanie JY, McCafferty I, Padhani AR, Punwani S, et al. Prostate MRI: who, when, and how? Report from a UK consensus meeting. *Clinical radiology*. 2013;68(10):1016-23.
13. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2015;68(3):438-50.
14. Mueller-Lisse UG LB, Mueller-Lisse UL, Reiser M, Scherr MK. MRI of the Prostate in Germany: Online Survey among Radiologists. *Rofo* 2015 Aug;;187(8):703-11. doi: 10.1055/s-0034-1399566. Epub 2015 Jun 11.
15. Leake JL, Hardman R, Ojili V, Thompson I, Shanbhogue A, Hernandez J, et al. Prostate MRI: access to and current practice of prostate MRI in the United States. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2014;11(2):156-60.
16. Weidner AM, Michaely HJ, Lemke A, Breitingner L, Wenz F, Marx A, et al. Value of multiparametric prostate MRI of the peripheral zone. *Zeitschrift für medizinische Physik*. 2011;21(3):198-205.
17. EUNetHTA. HTA Core Model.
18. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(2):343-51.
19. Petrillo A, Fusco R, Setola SV, Ronza FM, Granata V, Petrillo M, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer detection: performance in patients with prostate-specific antigen values between 2.5 and 10 ng/mL. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;39(5):1206-12.
20. Yoo S, Kim JK, Jeong IG. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean journal of urology*. 2015;56(7):487-97.
21. Perdonà S, Di Lorenzo G, Autorino R, Buonerba C, De Sio M, Setola SV, et al. Combined magnetic resonance spectroscopy and dynamic contrast-enhanced imaging for prostate cancer detection. *Urologic oncology*. 2013;31(6):761-5.
22. Platzek I, Borkowetz A, Toma M, Brauer T, Meissner C, Dietel K, et al. Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging at 3 T: Failure of Magnetic

- Resonance Spectroscopy to Provide Added Value. *Journal of computer assisted tomography*. 2015;39(5):674-80.
23. Jambor I, Kahkonen E, Taimen P, Merisaari H, Saunavaara J, Alanen K, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2015;41(5):1394-404.
  24. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, Li KA, Quan QM, Wang XF, et al. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Academic radiology*. 2014;21(5):578-89.
  25. Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernand S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *The British journal of radiology*. 2015;88(1054):20150422.
  26. Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, Joniau S, Lerut E, De Wever L, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(6):1392-401.
  27. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *The Journal of urology*. 2011;186(5):1818-24.
  28. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2015;67(6):1112-21.
  29. Chabanova E, Balslev I, Logager V, Hansen A, Jakobsen H, Kromann-Andersen B, et al. Prostate cancer: 1.5 T endo-coil dynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy--correlation with prostate biopsy and prostatectomy histopathological data. *European journal of radiology*. 2011;80(2):292-6.
  30. Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem MB, Schweder GJ, Goa PE, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Investigative radiology*. 2012;47(11):624-33.
  31. Styles C, Ferris N, Mitchell C, Murphy D, Frydenberg M, Mills J, et al. Multiparametric 3T MRI in the evaluation of intraglandular prostate cancer: correlation with histopathology. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2014;58(4):439-48.
  32. Guo R, Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2015;18(3):221-8.
  33. Kim TH JJ, Lee SW, Kim CK, Park BK, Sung HH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of insignificant prostate cancer in potential candidates for active. *Eur Radiol* 2015;25:1786-92.
  34. Caivano R, Cirillo P, Balestra A, Lotumolo A, Fortunato G, Macarini L, et al. Prostate cancer in magnetic resonance imaging: diagnostic utilities of spectroscopic sequences. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2012;56(6):606-16.
  35. Chung JD, Lee JB, Lee TJ, Kwon JK, Kim JH, Chang IH, et al. Histopathological differences between prostate cancer foci that are detected and missed using multiparametric magnetic resonance imaging in Korean patients. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(5):466-72.
  36. Jeong IG LJ, You D, Kim MH, Choi HJ, Kim JK, et al. Incremental value of magnetic resonance imaging for clinically. *J Urol*. 2013;190:2054-60.
  37. Pinaquy JB DC-GH, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18)F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75:323-31.
  38. Shukla-Dave A HH, Akin O, Yu C, Zakian KL, Udo K, et al. Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer. *BJU Int* 2012;109:1315-22.
  39. Javali TD DD, Kumar R, Jagannathan NR, Thulkar S, Dinda AK. Magnetic resonance spectroscopy imaging-directed transrectal ultrasound biopsy increases prostate cancer

detection in men with prostate-specific antigen between 4-10 ng/mL and normal digital rectal examination. *Int J Urol* 2014;21:257-62.

40. Thörmer G OJ, Horn LC, Garnov N, Do M, Franz T, Stolzenburg JU, Moche M, Kahn T, Busse H. Non-invasive estimation of prostate cancer aggressiveness using diffusion-weighted MRI and 3D proton MR spectroscopy at 3.0T. *Acta Radiologica*. 2015;Vol. 56(1) 121–8.

41. Sciarra A PV, Salciccia S, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54(3):589e600.

42. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Zhu J, Chen J, et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clinical oncology*. 2013;25(4):252-64.

43. Muto S, Kaminaga T, Horiuchi A, Kitamura K, Saito K, Isotani S, et al. Usefulness of proton magnetic resonance spectroscopy in predicting positive biopsy after high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(8):776-80.

44. Goris Gbenou MC, Peltier A, Addla SK, Lemort M, Bollens R, Larsimont D, et al. Localising prostate cancer: comparison of endorectal magnetic resonance (MR) imaging and 3D-MR spectroscopic imaging with transrectal ultrasound-guided biopsy. *Urologia internationalis*. 2012;88(1):12-7.

45. Chung HT, Noworolski SM, Kurhanewicz J, Weinberg V, Roach lii M. A pilot study of endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging changes with dutasteride in patients with low risk prostate cancer. *BJU international*. 2011;108(8 Pt 2):E164-70.

46. Cirillo S PM, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol*. 2009;19(3):761e9.

47. Casciani E PE, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1187e92.

48. Sella T SL, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology*. 2004 231(2):379e85.

49. Kara T AD, Akyol F, Karc, aaltincaba M, €Ozmen M. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in the detection of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: correlation with transrectal ultrasound and pathological findings. . *Diagn Interv Radiol* 2011;17(1):38e43.

50. Westphalen AC KJ, Cunha RM, et al. T2-weighted endorectal magnetic resonance imaging of prostate cancer after external beam radiation therapy. *Int Braz J Urol*. 2009;35(2):171e80.

51. Haider MA CP, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):425e30.

52. Panebianco V, Barchetti F, Musio D, Forte V, Pace A, De Felice F, et al. Metabolic atrophy and 3-T 1H-magnetic resonance spectroscopy correlation after radiation therapy for prostate cancer. *BJU international*. 2014;114(6):852-9.

53. de Rooij M, Crienen S, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM, Grutters JP. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *European urology*. 2014;66(3):430-6.

54. Ferda J, Kastner J, Hora M, Hes O, Finek J, Topolcan O, et al. A role of multifactorial evaluation of prostatic 3T MRI in patients with elevated prostatic-specific antigen levels: prospective comparison with ultrasound-guided transrectal biopsy. *Anticancer research*. 2013;33(6):2791-5.

55. Riches SF, Payne GS, Morgan VA, Dearnaley D, Morgan S, Partridge M, et al. Multivariate modelling of prostate cancer combining magnetic resonance derived T2, diffusion, dynamic contrast-enhanced and spectroscopic parameters. *European radiology*. 2015;25(5):1247-56.



56. Vos EK, Kobus T, Litjens GJ, Hambroek T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Discriminating Low-Grade From High-Grade Prostate Cancer. *Investigative radiology*. 2015;50(8):490-7.
57. Brock M LB, Roghmann F, Pelzer A, Dickmann M, Becker W, et al. Impact of real-time elastography on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy in patients with prior negative prostate biopsies. *J Urol* 2015;193:1191-7.
58. Sonn GA CE, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014;65:809-15.
59. Abdi H ZH, Goldenberg SL, Walshe T, Pourmalek F, Eddy C, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy for the detection of prostate cancer in patients with prior negative biopsy results. *J Urol Oncol* 2015;33:165.e1-7.
60. Kim EH VG, Johnson MH, Vetter JM, Rensing AJ, Strother MC, et al. Magnetic resonance imaging-targeted vs. conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: single-institution, matched cohort comparison. *J Urol Oncol* 2015;33:109.e1-6.
61. Mozer P RM, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:50-7.
62. Rastinehad AR TB, Salami SS, Yaskiv O, George AK, Fakhoury M, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol*. 2014;191:1749-54.
63. Quentin M BD, Arsov C, Schimmoller L, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *J Urol*. 2014;192:1374-9.
64. Ukimura O MA, Palmer S, Villers A, Aron M, de Castro Abreu AL, et al. Trans-rectal ultrasound visibility of prostate lesions identified by magnetic resonance imaging increases accuracy of image-fusion targeted biopsies. *World J Urol* 2015 Feb 6 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1501-z>.
65. Puech P RO, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MRfusion guidance versus systematic biopsy: prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-9.
66. Pokorny MR dRM, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014;66:22-9.
67. Park BH JH, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Role of multiparametric 3.0-Tesla magnetic resonance imaging in patients with prostate cancer eligible for active surveillance. *BJU Int* 2014;113:864-70.
68. Somford DM HE, Futterer JJ, van Basten JP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Vreuls W, et al. %e predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1728-34.
69. Jambor I KE, Taimen P, Merisaari H, Saunavaara J, Alanen K, et al. Prebiopsy multiparametric 3T prostate MRI in patients with elevated PSA, normal digital rectal examination, and no previous biopsy. *J Magn Reson Imaging*. 2015 41:1394-404.
70. Siddiqui MM R-BS, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313:90-7.
71. Walton Diaz A HA, Turkbey B, Hong CW, Truong H, Sterling T, et al. Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? *J Urol*. 2013;190:2020-5.
72. Stamatakis L SM, Nix JW, Logan J, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer* 2013 119:3359-66.

73. Turkbey B MH, Aras O, Ho J, Hoang A, Rastinehad AR, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology*. 2013;268:144-52.
74. Thompson JE MD, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014 192:67-74.
75. Fradet V KJ, Cowan JE, Karl A, Coakley FV, Shinohara K et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2010;256: 176–83.
76. Margel D YS, Lawrentschuk N, Klotz L, Haider M, Hersey K et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J Urol* 2012;187: 1247–52.
77. Vargas HA AO, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1732–8.
78. Vasarainen H LK, Savolainen R, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Diffusionweighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients on active surveillance one year after diagnosis and before repeat biopsy. *Scand J Urol* 2013;47: 456–61.
79. Stamatakis L SM, Nix JW, Logan J, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer* 2013 119: 3359–66.
80. Mullins JK BD, Landis P, Begum H, Partin AW, Epstein JI et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013;111: 1037–45.
81. Bonekamp D BS, Mullins JK, Epstein JI, Carter HB, Macura KJ. Multiparametric magnetic resonance imaging characterization of prostate lesions in the active surveillance population: incremental value of magnetic resonance imaging for prediction of disease reclassification. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37: 948–56.
82. Schöffski O. Gesundheitsökonomische Evaluation.: 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. S. 3-12.
83. Greiner W. Die Berechnung von Kosten und Nutzen. Gesundheitsökonomische Evaluation: 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. S. 49-63.
84. Stadlbauer A BR, Salomonowitz E et al. Gesundheitsökonomische Evaluation einer Magnetresonanzbildgebung vor Biopsie zur Diagnose von Prostatakarzinomen. . Gesundheitspolitik: Georg Thieme Verlag KG; 2011. p. S. 925-32.
85. Hoeks CM SM, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, trans-rectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*. 2012 62:902–9.
86. Hambrook T SD, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010 183:520–7.
87. Franiel T SC, Erbersdobler A, et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding—multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 2011;259:162–72.
88. Roethke M AA, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Uro*. 2012;30:213–8.
89. Steiner H MP, Hager M et al. Clinical and pathologic features of prostate cancer detected after repeat false-negative biopsy in a screening population. *Prostate* 2004;58: 277–82.
90. Zackrisson B AG, Bergdahl S et al. The risk of finding focal cancer (less than 3mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. *J Urol* 2004;171: 1500–3.
91. Roehl KA AJ, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167: 2435–9.

92. Aus G BC, Franzen S et al. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004;45: 160–5.
93. Gosselaar C RM, van den Bergh RC et al. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer – a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2009;55:139–46.
94. Lopez-Corona E OM, Scardino PT et al. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003;170: 1184–8.
95. Pinsky PF CE, Kramer BS et al. Repeat prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *BJU Int.* 2007;99: 775–9.
96. Statistik Austria. . Krebsinzidenz nach Stadium.
97. Schöffski UGW. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. Gesundheitsökonomische Evaluation: 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. S. 167-91.
98. Siebert U MN, Schöffski O. Evidenzsynthese, Meta-Analysen und Entscheidungsanalysen. . Gesundheitsökonomische Evaluation Berlin Heidelberg: 3. Auflage, Springer-Verlag 2008. p. S. 262-310.
99. Willis SR AH, Moore CM et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for ment with suspected prostate cancer, a clinical decision analysis. *BMJ Open* 2014 4.