

IQWiG-Berichte – Nr. 294

# **Ultraschall-Screening auf Bauchaortenaneurysmen**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: S13-04  
Version: 1.1  
Stand: 02.04.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ultraschall-Screening auf Bauchortenaneurysmen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.11.2013

**Interne Auftragsnummer:**

S13-04

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### **Externe Sachverständige**

- Vitali Gorenoi, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- Reinhart T. Grundmann, Gefäßchirurg, Burghausen
- Anja Hagen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

### **Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>**

- Milly Schröer-Günther
- Dorothea Gechter
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

**Schlagwörter:** Reihenuntersuchung, Aortenaneurysma – Abdominales, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Mass Screening, Aortic Aneurysm – Abdominal, Benefit Assessment, Systematic Review

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmung haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf Bauchortenaneurysmen (BAA) mittels Ultraschalluntersuchung im Vergleich zu keinem Screening oder einer anderen Screeningstrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für **Gesamtmortalität, BAA-bedingte Mortalität, Ruptur-Häufigkeit** und Anzahl **Notfalloperationen** ein Beleg für einen Nutzen eines Ultraschall-Screenings auf BAA **für Männer**. Für die mit den **elektiven Eingriffen** assoziierte Morbidität wird ein Hinweis auf einen Schaden des Ultraschall-Screenings für Männer abgeleitet.

Es ergibt sich für **Gesamtmortalität, Ruptur-Häufigkeit, Anzahl Notfalloperationen** und Anzahl **elektiver Eingriffe** kein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Ultraschall-Screenings auf BAA **für Frauen**. Für **BAA-bedingte Mortalität** lagen keine Daten für Frauen vor.

Hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sowie **psychosozialen Aspekte** konnte weder für Männer noch für Frauen eine Aussage über Nutzen oder Schaden eines Ultraschall-Screenings auf BAA abgeleitet werden, da die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwendbar waren und es für psychosoziale Aspekte keine Daten gab.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>8</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>9</b>
4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	11
4.5.2 Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität.....	12
4.5.3 Ergebnisse zur Morbidität: Ruptur-Häufigkeit.....	13
4.5.4 Ergebnisse zur Morbidität: Notfalloperationen.....	14
4.5.5 Ergebnisse zur Morbidität: elektive Eingriffe.....	15
4.5.6 Schäden, die sich aus dem Screening ergeben.....	16
4.5.7 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu psychosozialen Aspekten.....	16
4.5.8 Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte.....	16
4.5.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	16
4.5.10 Laufende Studien.....	16
<b>4.6 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte</b> .....	<b>17</b>
<b>4.7 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>18</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>19</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>23</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>24</b>
<b>A-1 Projektverlauf</b> .....	<b>24</b>
<b>A-1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>24</b>
<b>A-1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>25</b>
<b>A-2 Details der Methoden</b> .....	<b>27</b>

<b>A-2.1</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan .....</b>	<b>27</b>
A-2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....	27
A-2.1.1.1	Population .....	27
A-2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	27
A-2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	27
A-2.1.1.4	Studientypen.....	27
A-2.1.1.5	Studiendauer.....	27
A-2.1.1.6	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....	28
A-2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	28
A-2.1.1.8	Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte .....	28
A-2.1.2	Informationsbeschaffung .....	29
A-2.1.2.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	29
A-2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien .....	29
A-2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	29
A-2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	29
A-2.1.2.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	29
A-2.1.2.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	29
A-2.1.2.2.5	Informationen aus Anhörungen.....	30
A-2.1.2.3	Selektion relevanter Studien .....	30
A-2.1.3	Informationsbewertung.....	30
A-2.1.4	Informationssynthese und -analyse .....	32
A-2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
A-2.1.4.2	Meta-Analysen.....	32
A-2.1.4.3	Sensitivitätsanalyse .....	33
A-2.1.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	33
<b>A-2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>34</b>
<b>A-3</b>	<b>Details zu Ergebnissen.....</b>	<b>36</b>
<b>A-3.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>36</b>
A-3.1.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	36
A-3.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	37
A-3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	37
A-3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	38
A-3.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	39
A-3.1.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ...	39

A-3.1.2.5	Informationen aus der Anhörung .....	41
A-3.1.3	Resultierender Studienpool .....	41
A-3.1.4	Laufende Studien .....	42
A-3.1.5	Studiendesign und Studienpopulationen .....	42
A-3.1.6	Screeningstrategie.....	45
A-3.1.7	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	47
<b>A-3.2</b>	<b>Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....</b>	<b>48</b>
A-3.2.1	Gesamtmortalität .....	48
A-3.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	49
A-3.2.1.3	Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	50
A-3.2.2	BAA-bedingte Mortalität.....	55
A-3.2.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität.....	55
A-3.2.2.2	Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität .....	56
A-3.2.3	Morbidität .....	61
A-3.2.3.1	Ruptur-Häufigkeit .....	61
A-3.2.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit .....	61
A-3.2.3.1.3	Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit.....	62
A-3.2.3.2	Notfaloperationen .....	65
A-3.2.3.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Notfaloperationen.....	65
A-3.2.3.2.2	Ergebnisse zu Notfaloperationen .....	66
A-3.2.3.3	Elektive Eingriffe .....	69
A-3.2.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen .....	69
A-3.2.3.3.2	Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen.....	70
A-3.2.4	Schäden, die sich aus dem Screening ergeben .....	72
A-3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte.....	72
A-3.2.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
A-3.2.7	Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte.....	72
<b>A-4</b>	<b>Kommentar .....</b>	<b>73</b>
<b>A-4.1</b>	<b>Kommentar zum Abschlussbericht .....</b>	<b>73</b>
<b>A-4.2</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....</b>	<b>77</b>
A-4.2.1	Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“ .....	78
A-4.2.1.1	Berücksichtigung weiterer Risikogruppen beim BAA-Screening .....	78
A-4.2.2	Anmerkungen zum Kapitel „Ergebnisse“ .....	80
A-4.2.2.1	Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten Studien .....	80
A-4.2.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	81
A-4.2.2.3	Positive Effekte eines BAA-Screenings durch Identifizierung und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (außer BAA).....	81
A-4.2.2.4	Endpunkt Lebensqualität und psychosoziale Aspekte.....	82

A-4.2.3	Anmerkungen zum Kapitel „Einordnung der Arbeitsergebnisse“ .....	83
A-4.2.3.1	Abnahme der Prävalenz .....	83
A-4.2.3.2	Übertragbarkeit der Studienergebnisse .....	83
A-4.2.3.3	Überlegungen zur Gestaltung von Screening-Programmen.....	84
A-4.2.3.4	Implementierung eines Screeningprogramms.....	85
<b>A-5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>86</b>
<b>A-6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>96</b>
A-6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	96
A-6.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	99
A-6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen.....	100
A-6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen .....	106
<b>A-7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>107</b>
A-7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	107
A-7.2	Suche in Studienregistern .....	110
<b>A-8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>111</b>
A-8.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	111



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte getrennt nach Geschlecht für alle 3 Auswertungszeitpunkte .....	10
Tabelle 2: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	17
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (gesamter Auswertungszeitraum).....	18
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	28
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	38
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	38
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen .....	39
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	41
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	43
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	44
Tabelle 11: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien .....	45
Tabelle 12: Screeningstrategie .....	46
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität ....	49
Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	50
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BAA-bedingte Mortalität.....	55
Tabelle 17: Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität.....	56
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Ruptur-Häufigkeit ..	61
Tabelle 19: Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit.....	62
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Notfalloperationen..	65
Tabelle 21: Ergebnisse zu Notfalloperationen .....	66
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: elektive Eingriffe....	69
Tabelle 23: Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen.....	70
Tabelle 24: Schlussfolgerungen der relevanten systematischen Übersichten zum BAA-Screening.....	74
Tabelle 25: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert) .....	80

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	37
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	41
Abbildung 3: Gesamtmortalität, Männer, 4 bis 5 Jahre .....	51
Abbildung 4: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Punktschätzer der altersstandardisierten Raten.....	52
Abbildung 5: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Worst-Case-Analyse unter Berücksichtigung der altersstandardisierten Raten .....	53
Abbildung 6: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Best-Case-Analyse unter Berücksichtigung der altersstandardisierten Raten .....	53
Abbildung 7: Gesamtmortalität, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre .....	54
Abbildung 8: Gesamtmortalität, Männer, 10 Jahre .....	54
Abbildung 9: Gesamtmortalität, Männer, 13 bis 15 Jahre .....	55
Abbildung 10: BAA-bedingte Mortalität, 4 bis 5 Jahre, Männer.....	58
Abbildung 11: BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer .....	58
Abbildung 12: BAA-bedingte Mortalität, 13 bis 15 Jahre, Männer.....	59
Abbildung 13: BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer, Verschiebungsprüfung.....	59
Abbildung 14: BAA-bedingte Mortalität, 13 bis 15 Jahre, Männer, Verschiebungsprüfung ..	59
Abbildung 15: BAA-bedingte Mortalität, 4 bis 5 Jahre, Männer, nach Subgruppen Alter .....	60
Abbildung 16: Ruptur-Häufigkeit, Männer, 4 bis 5 Jahre.....	63
Abbildung 17: Ruptur-Häufigkeit nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre.....	63
Abbildung 18: Ruptur-Häufigkeit nach Geschlecht, 10 Jahre .....	64
Abbildung 19: Ruptur-Häufigkeit, Männer, 13 bis 15 Jahre.....	64
Abbildung 20: Ruptur-Häufigkeit, Männer 13 bis 15 Jahre (Verschiebungsprüfung) .....	65
Abbildung 21: Anzahl Notfaloperationen, Männer, 4 bis 5 Jahre .....	67
Abbildung 22: Anzahl Notfaloperationen, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre .....	68
Abbildung 23: Anzahl Notfaloperationen, Männer, 10 Jahre .....	68
Abbildung 24: Anzahl Notfaloperationen, Männer, 13 bis 15 Jahre .....	69
Abbildung 25: Elektive Eingriffe, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre .....	71
Abbildung 26: Elektive Eingriffe, Männer, 10 Jahre .....	72
Abbildung 27: Elektive Eingriffe, Männer, 13 bis 15 Jahre .....	72

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACC	American College of Cardiology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BAA	Bauchortenaneurysma
BR	bibliografische Recherche
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CSVS	Canadian Society for Vascular Surgery
CT	Computertomografie
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
ESC	European Society of Cardiology
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EVAR	endovascular aortic repair (endovaskuläre Aortenreparatur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MASS	Multicentre Aneurysm Screening Study
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NSC	National Screening Committee
OP	Operation
OR	Odds Ratio
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relativ risk (relatives Risiko)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SVS	Society for Vascular Surgery
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VIVA	The Viborg vascular screening trial

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.11.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ultraschall-Screening auf Bauchortenaneurysmen beauftragt.

### Definition des Krankheitsbilds

Als Bauchortenaneurysma (BAA) bezeichnet man eine krankhafte Aussackung der Bauch-aorta. Bei etwa 95 % der abdominalen Aneurysmen handelt es sich um eine Erweiterung der Aorta distal des Abgangs der Nierenarterien (infrarenale Aorta), bei 3 % werden Nierenarterien einbezogen [1]. Der Durchmesser der Aorta variiert bei Gesunden unter anderem in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter und beträgt infrarenal durchschnittlich etwa 2 cm [2,3]. Üblicherweise wird bei einer Erweiterung der Bauchorta  $\geq 3$  cm Durchmesser von einem BAA gesprochen [1,4,5].

### Therapie

Bei der Entscheidung über die Versorgung eines asymptomatischen Aneurysmas wird das Risiko einer Ruptur abgewogen gegen die Lebenserwartung des Patienten und die mit einem operativen Eingriff verbundene Mortalität [1]. Das Risiko einer Ruptur ist insbesondere abhängig vom Durchmesser sowie von der Wachstumsrate eines BAA [6]. Aneurysmen, die aufgrund ihres geringen Durchmessers bzw. ihrer geringen Wachstumsrate nicht direkt operativ behandelt werden müssen, werden im Rahmen einer regelmäßigen Verlaufskontrolle (meist mittels Ultraschall) in unterschiedlichen Intervallen je nach Aneurysmadurchmesser überwacht [1,4,7]. Für versorgungspflichtige Aneurysmen stehen die konventionelle offene Operationsmethode sowie die endovaskuläre Aneurysmaausschaltung zur Verfügung [1]. Bei symptomatischen Aneurysmen besteht in jedem Fall eine Indikation zur dringlichen Operation. Die Ruptur eines BAA stellt immer einen Notfall dar und erfordert eine sofortige Versorgung [1].

### Epidemiologie und Risikofaktoren

In Studien zur Evaluation von Screeningprogrammen beträgt die Prävalenz eines BAA (mit einem Durchmesser  $\geq 3,0$  cm) 4 bis 8 % bei über 65-jährigen Männern und 0,5 bis 1,5 % bei über 65-jährigen Frauen [8]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung von BAAs gelten u. a. Hypertonie, Rauchen und Hypercholesterinämie [9], fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht, eine kaukasische Herkunft und eine positive Familienanamnese [10]. Neuere Studien weisen auf einen Rückgang der Häufigkeiten hin, sowohl hinsichtlich des Auftretens der Aneurysmen an sich [11] als auch der Inzidenz rupturierter BAA [12]. Screeningprogramme berichten in den letzten Jahren deutlich niedrigere Prävalenzen des BAA von 1,5 bis 1,9 % in England und Schweden [13].

Verschiedene Gründe werden für diese Entwicklung diskutiert: Rauchen wird als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines BAAs gesehen [14] und ist assoziiert mit einer erhöhten Wachstumsrate und einem erhöhten Rupturrisiko [15,16]. Der Rückgang der

Prävalenz wird insbesondere mit der Abnahme der Raucherrate in den letzten Jahren in Verbindung gebracht [13,17]. Darüber hinaus wird als möglicher Grund für die Abnahme der Prävalenz insbesondere auch ein verändertes Management von Hypertonie und Hypercholesterinämie erwogen [13,18].

### **Rationale eines Screenings auf Bauchortenaneurysmen**

Ein rupturiertes BAA führt ohne Behandlung rasch zum Tod, und auch mit einer Notfallbehandlung ist die Mortalität hoch. Die Anzahl der an einer unerkannten BAA-Ruptur prähospital verstorbenen Patienten lässt sich nicht exakt ermitteln. Im Rahmen einer Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass etwa 1/3 der Patienten mit einem rupturierten BAA versterben, bevor sie das Krankenhaus erreicht haben [19]. Bei Patienten mit einem rupturierten BAA, die das Krankenhaus rechtzeitig erreichen und bei denen noch eine Operation möglich ist, beträgt die Krankenhausletalität in Deutschland bei offenem Vorgehen etwa 40 % und bei endovaskulärem Vorgehen etwa 20 % [20].

Im Gegensatz dazu ist die Mortalität geringer, wenn ein Aneurysma elektiv behandelt wird. So liegt die 30-Tage-Mortalität bei elektiven Eingriffen nach Angaben einer internationalen randomisierten kontrollierten Studie bei 4,6 % (offene Operation) und bei 1,2 % beim endovaskulären Vorgehen [21]. In Deutschland sind ähnliche Zahlen zu beobachten (3,6 % offene Versorgung; 1,3 % endovaskuläres Vorgehen), die auf einer Registerauswertung beruhen [20]. Das Langzeitüberleben nach einer Operation hängt von Patientenalter, Risikofaktoren und Ausgangsbefunden ab [22]. Ziel eines BAA-Screenings ist es deshalb, abdominale Aneurysmen zu identifizieren, zu beobachten oder zu versorgen, bevor es zu einer Ruptur kommt. In einzelnen Ländern, wie beispielsweise Schweden, Großbritannien und den USA, wird ein systematisches Ultraschall-Screening auf BAA in Risikopopulationen durchgeführt, während dies in anderen Ländern nicht der Fall ist [23]. Unterschiede gibt es auch in der Ausgestaltung der Screeningprogramme (z. B. unterschiedliche Definitionen einer Zielpopulation).

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf BAA mittels Ultraschalluntersuchung im Vergleich zu keinem Screening oder einer anderen Screeningstrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Darüber hinaus wird die diagnostische Güte der Testverfahren, soweit sie im Rahmen der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst wird, deskriptiv dargestellt.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen, bei denen bisher kein BAA diagnostiziert worden war. Die Prüfintervention bildete das Ultraschall-Screening auf BAA. Als Vergleichsintervention galt keine oder eine andere Screeningstrategie (z. B. andere diagnostische Verfahren).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsspezifisches Überleben,
- Morbidität,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 01.12.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika innerhalb der Gruppe der Männer bzw. Frauen vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

In einigen Meta-Analysen zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien und es war kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zu erklären war. Die Ergebnisse der Mehrheit der Einzelstudien waren zwar statistisch signifikant und zeigten in die gleiche Effektrichtung, waren aber nicht deutlich gleichgerichtet. In diesen Situationen wurde zur besseren Beurteilung der Grenzfälle eine Prüfung einer hypothetischen homogenen Situation („Verschiebungsprüfung“) wie folgt durchgeführt: Es wurde zunächst untersucht, ob eine betragsmäßige Verkleinerung von Effektschätzern zu einer homogenen Situation führte. Falls der auf dieser Grundlage berechnete gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war, wurde dieser zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen verwendet. Anderenfalls wurden die beobachteten Ergebnisse ohne eine Verschiebung des Effekts interpretiert.

Darüber hinaus wurde die diagnostische Güte der Ultraschalldiagnostik, soweit sie im Rahmen der eingeschlossenen Studien beschrieben wurde, erfasst und deskriptiv dargestellt. Es wurde a priori festgelegt, dass sich auf Basis dieses ergänzend erfassten Endpunktes allein jedoch kein patientenrelevanter Nutzen ergeben konnte.



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 766 zu screenenden Treffern. 679 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 88 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 64 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 4 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichtsarbeiten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 20 Publikationen zu 4 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichtsarbeiten, öffentlich zugängliche Studienregister, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Informationen aus der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht) wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein. Durch die Suche in Studienregistern wurden 2 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Insgesamt wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien (Chichester [24-30], MASS [31-36], Viborg [37-43] und Western Australia [44-47]) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Die zur Fragestellung durchgeführten Studien weisen einige Gemeinsamkeiten auf – sowohl hinsichtlich der Intervention als auch hinsichtlich der Methodik:

In allen eingeschlossenen Studien wurde eine Erweiterung der abdominalen Aorta ab einem Durchmesser von  $\geq 3$  cm als BAA betrachtet. Zur Identifizierung eines BAA wurde in jeder der Studien in der Interventionsgruppe ein einmaliges Screening mittels Ultraschalluntersuchung durchgeführt, gefolgt von weiteren Untersuchungen im Abstand von 3 bis 12 Monaten, wenn im Screening ein Aneurysma diagnostiziert worden war. In der Kontrollgruppe wurde keine Screeninguntersuchung durchgeführt.

Es handelt sich innerhalb der interessierenden Zielpopulation jeweils um Vollerhebungen. Die Zuteilung zur Screening- oder Kontrollgruppe erfolgte per individueller Randomisierung, die Rekrutierung der Studienteilnehmer auf Basis der im jeweiligen Land verfügbaren personenbezogenen Daten: Wählerlisten in Australien, Geburtsregister in Dänemark sowie Register der Gesundheitsversorgung in Großbritannien. Es lagen keine Informationen darüber vor, wie die Teilnehmer über die Durchführung der Studie benachrichtigt wurden. Für die Analysen zur Auswirkung des Screenings auf die Mortalität wurden Daten aus verschiedenen Quellen

(insbesondere nationale Statistikbehörden, nationale personenbezogene Register, Totenscheine) herangezogen.

Die Studiencharakteristika sind im Folgenden für jede Studie einzeln beschrieben.

In die **Chichester-Studie** aus Großbritannien wurden 15 775 Teilnehmer im Alter zwischen 65 und 80 Jahren eingeschlossen, davon waren 6433 Männer und 9342 Frauen. Die Rekrutierung startete 1988 und wurde in 9 Allgemeinarztpraxen in der Region Chichester durchgeführt. Wiederholte Ultraschalluntersuchungen in Abhängigkeit von der Größe des BAA waren denen der MASS-Studie vergleichbar (siehe nächster Abschnitt) – mit dem Unterschied, dass ein elektiver Eingriff erst ab einem Durchmesser von  $\geq 6$  cm in Erwägung gezogen wurde.

In die **MASS-Studie** aus Großbritannien wurden 67 800 Männer im Alter zwischen 65 und 74 Jahren eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte von 1997 bis 1999 in Arztpraxen in Oxford, Portsmouth, Winchester und Southampton. Die Männer der Screeninggruppe erhielten eine Einladung zur Teilnahme am Screening, das in Allgemeinarztpraxen durchgeführt wurde. Diejenigen Männer, bei denen im Ultraschall ein Aneurysma entdeckt wurde, wurden in Abhängigkeit von der Größe des Aneurysmas entweder weiter beobachtet (jährlich bei einer Größe zwischen 3,0 und 4,4 cm oder vierteljährlich bei einer Größe von 4,5 bis 5,4 cm) oder es wurde ihnen eine Operation nahegelegt (ab einer Größe von  $\geq 5,5$  cm bzw. wenn das BAA innerhalb eines Jahres um mehr als 1 cm gewachsen war oder BAA-bedingte Symptome vorlagen).

In die **Viborg-Studie** aus Dänemark, wurden ab 1994 alle im Landkreis Viborg lebenden Männer, im Alter zwischen 70 und 73 Jahren eingeschlossen und Männer, die in den darauffolgenden Jahren 65 Jahre alt wurden. Insgesamt wurden bis 1998 12 658 Männer in die Studie eingeschlossen. Männer mit einem Aneurysmadurchmesser  $\geq 5$  cm wurden an einen Gefäßchirurgen überwiesen, die anderen (3 bis 4,9 cm Durchmesser) erhielten eine jährliche Ultraschalluntersuchung. Denjenigen Männern, die im ersten Screening eine Erweiterung der Bauchorta zwischen 2,5 und 2,9 cm hatten, wurde nach 5 Jahren ein erneutes Screening angeboten.

In die **Western-Australia-Studie** wurden 41 000 Männer im Alter von 65 bis 83 Jahren eingeschlossen, die im Großraum Perth lebten. Ursprünglich war die Studienpopulation definiert als Männer bis 74 Jahre; um die geplante statistische Power zu erreichen, wurden dann auch Männer bis 79 Jahre eingeschlossen. Aufgrund der Darstellung des Alters in den Wählerlisten – die Datengrundlage zur Rekrutierung – waren letztlich auch Männer bis zum Alter von 83 Jahren eingeschlossen worden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (in 5-Jahres-Gruppen) und nach Postleitzahl. Die Rekrutierung startete 1996. In der Hauptpublikation der Studie [46,47] wurden keine genauen Angaben zur Screeningstrategie beschrieben. Ganz im Gegenteil: Es wurde gesagt, dass die Behandlung nach der Ultraschalluntersuchung dem behandelnden Arzt überlassen blieb. Es sollten keine Versuche

unternommen werden, die das klinische Management beeinflussen könnten. In einer weiteren Publikation [44] wurde allerdings beschrieben, dass jeder Patient mit einem auffälligen Befund einen Brief für seinen Hausarzt erhielt, in dem eine genaue Empfehlung zur Screeningstrategie enthalten war. Männern mit einem Aneurysmadurchmesser ab 5 cm wurde eine gefäßchirurgische Behandlung empfohlen. Alle Männer mit einem BAA-Durchmesser von 3,0 bis 4,9 cm erhielten wiederholte Ultraschalluntersuchungen. Die Männer, die im ersten Screening eine Erweiterung der Bauchorta zwischen 2,0 und 2,9 cm hatten, erhielten eine wiederholte Ultraschalluntersuchung nach 2 Jahren.

### **4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten**

Für den vorliegenden Bericht konnten Daten aus 4 eingeschlossenen Studien für die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und Morbidität extrahiert werden. Die aus den Studien extrahierten Endpunkte werden im vorliegenden Bericht wie folgt operationalisiert: Gesamtüberleben als Gesamtmortalität und krankheitsspezifisches Überleben als BAA-bedingte Mortalität. Unter dem Endpunkt Morbidität werden die Ergebnisse zu Ruptur-Häufigkeit, Notfalloperationen und elektiven Eingriffen an der Bauchorta dargestellt.

Die elektiven Eingriffe werden als valides Surrogat für eine Zunahme an Morbidität gesehen. Dies beruht auf der Überlegung, dass ein solcher operativer Eingriff (offen chirurgisch oder endovaskulär) immer mit einem stationären Aufenthalt verbunden ist, während dies ohne operativen Eingriff regelhaft nicht der Fall ist.

Ergebnisse zu möglichen Schäden, die sich aus dem Screening ergeben, werden unten den jeweiligen Endpunkten verortet. Es standen keine Daten zu den Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen zur Verfügung.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren nicht verwendbar. Es standen keine Daten zu psychosozialen Aspekten zur Verfügung.

Die diagnostische Güte der Ultraschalldiagnostik wurde in einer eingeschlossenen Studie beschrieben und im Bericht deskriptiv dargestellt.

### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

Die Studien Chichester, MASS und Viborg wurden auf Studienebene mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Die Western-Australia-Studie wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, weil es einen ungeklärten Unterschied in der Anzahl randomisierter und eingeladener Patienten zum Screening innerhalb der zur Studie zugehörigen Vollpublikationen gab, der größer als 5 % war. Darüber hinaus wurde im Studienregistereintrag der Studie [45] Lebensqualität als Endpunkt angegeben, Auswertungen bezüglich dieses Endpunktes fehlten jedoch. In der Chichester-Studie fanden sich explizit Angaben zur verdeckten Zuteilung der Teilnehmer (Allocation Concealment). In allen anderen Studien blieb die verdeckte Zuteilung unklar. Die fehlenden Angaben hatten aller-

dings keinen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da aufgrund der Randomisierung über ein Register angenommen wurde, dass die verdeckte Zuteilung in allen Studien gewährleistet war.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität, BAA-bedingte Mortalität, Ruptur-Häufigkeit und Notfalloperation wurde für die Studien Chichester, MASS und Viborg als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Western-Australia-Studie wurde für alle 5 Endpunkte als hoch bewertet, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene direkt niederschlug. Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotenzial im Endpunkt elektive Eingriffe. Ausschlaggebend für die Bewertung des hohen Verzerrungspotenzials war die fehlende Verblindung des behandelnden Arztes auf Studienebene, was sich direkt auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene niederschlug.

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Von den 4 identifizierten Studien schloss eine Studie Männer und Frauen ein, die anderen 3 Studien schlossen explizit nur Männer ein. Der Frauenanteil betrug 6,8 % der Gesamtpopulation. Darüber hinaus ist die Prävalenz der Erkrankung bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich höher. Daher werden in diesem Abschlussbericht Männer und Frauen getrennt betrachtet.

In den Studien wurden Daten zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten berichtet. Im vorliegenden Bericht wurden diese Daten für die Meta-Analysen zu folgenden Auswertungszeitpunkten zusammengefasst: 4 bis 5 Jahre, 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre. Für Männer lagen für alle Endpunkte zu allen Auswertungszeitpunkten Daten vor. Für Frauen lagen Daten für die Endpunkte Gesamtmortalität, Notfalloperationen und elektive Eingriffe ausschließlich für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor. Für den Endpunkt Ruptur-Häufigkeit lagen neben den Daten zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre ebenfalls auch Daten für den Auswertungszeitpunkt 10 Jahre für Frauen vor. Die zusammengefassten Ergebnisse der 4 eingeschlossenen RCTs für die 6 patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 1 präsentiert.

Tabelle 1: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte getrennt nach Geschlecht für alle 3 Auswertungszeitpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse Männer (aus Meta-Analysen)	Ergebnisse Frauen <sup>a</sup>
<b>Gesamtmortalität</b>		
4–5 Jahre	heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers	OR 1,06; 95 %-KI [0,93; 1,21]
10 Jahre	OR 0,97; 95 %-KI [0,94; 1,00] <sup>b</sup>	keine Daten
13–15 Jahre	OR 0,97; 95 %-KI [0,94; 1,00] <sup>c</sup>	keine Daten
<b>BAA-bedingte Mortalität</b>		
4–5 Jahre	OR 0,60; 95 %-KI [0,48; 0,75]	keine Daten
Subgruppe < 75 Jahre	OR 0,56; 95 %-KI [0,44; 0,73]	keine Daten
Subgruppe ≥ 75 Jahre	OR 0,88; 95 %-KI [0,49; 1,59]	keine Daten
10 Jahre	heterogene Datenlage (Peto OR 0,54; 95 %-KI [0,46; 0,63]) <sup>d</sup>	keine Daten
13–15 Jahre	heterogene Datenlage (Peto OR 0,63; 95 %-KI [0,55; 0,73]) <sup>d</sup>	keine Daten
<b>Morbidität: Ruptur-Häufigkeit</b>		
4-5 Jahre	Peto OR 0,54; 95 %-KI [0,43; 0,68] <sup>e</sup>	Peto OR 1,32; 95 %-KI [0,30; 5,83]
10 Jahre	Peto OR 0,54; 95 %-KI [0,45; 0,63] <sup>a</sup>	Peto OR 1,54; 95 %-KI [0,68; 3,49]
13–15 Jahre	heterogene Datenlage (Peto OR 0,64; 95 %-KI [0,56; 0,72]) <sup>d</sup>	keine Daten
<b>Morbidität: Notfalloperationen</b>		
4–5 Jahre	Peto OR 0,42; 95 %-KI [0,29; 0,62] <sup>e</sup>	Peto OR 1,00; 95 %-KI [0,06; 15,91]
10 Jahre	OR 0,44; 95 %-KI [0,35; 0,56]	keine Daten
13–15 Jahre	OR 0,51; 95 %-KI [0,42; 0,64]	keine Daten
<b>Morbidität: elektive Eingriffe</b>		
4–5 Jahre	heterogene Datenlage (p < 0,2), keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers	OR 1,99; 95 %-KI [0,36; 10,88]
10 Jahre	Peto OR 2,33; 95 %-KI [2,05; 2,65]	keine Daten
13–15 Jahre	Peto OR 2,09; 95 %-KI [1,86; 2,36]	keine Daten
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychosoziale Aspekte</b>		
	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwendbar keine Daten zu psychosozialen Aspekten berichtet	
<p>a: Angegebene Schätzer basieren auf einer Studie.</p> <p>b: Auf Basis des KI wird nicht ersichtlich, dass das Ergebnis statistisch signifikant ist. Der p-Wert lautet: p = 0,044.</p> <p>c: Auf Basis des KI wird nicht ersichtlich, dass das Ergebnis statistisch signifikant ist. Der p-Wert lautet: p = 0,028.</p> <p>d: Effektschätzer ermittelt durch Verschiebungsprüfung</p> <p>e: Auf Basis der Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit.</p> <p>BAA: Bauchortenaneurysma; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio</p>		

#### 4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Für Männer basieren die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre auf Daten aus 4 Studien, zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre auf 2 Studien und zum Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre auf 3 Studien. Für Frauen liegen Daten aus 1 Studie (Chichester) ausschließlich für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor. Die Ergebnisse aus 3 Studien (Chichester, MASS und Viborg) weisen eine hohe, die Ergebnisse aus 1 Studie (Western Australia) eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

**Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre:** Die metaanalytische Zusammenfassung aller 4 Studien für Männer zeigt eine bedeutsame Heterogenität. Bei Beschränkung auf Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit bleibt diese erhalten, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers in beiden Situationen nicht sinnvoll ist.

In der Western-Australia-Studie wurden neben unadjustierten auch altersadjustierte Raten für die Gesamtmortalität berichtet. Deshalb wurden in einer Sensitivitätsanalyse die altersstandardisierten Raten berücksichtigt. Insgesamt zeigt die Sensitivitätsanalyse widersprüchliche Ergebnisse je nach Verwendung adjustierter oder unadjustierter Daten, sodass die Analyse nicht zur Auswertung herangezogen werden kann.

Aufgrund der statistisch heterogenen Datenlage in der unadjustierten Analyse wird kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

Da die Ergebnisse für Frauen aus der Chichester-Studie nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

**Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre:** Die Ergebnisse der Meta-Analysen für beide Auswertungszeitpunkte zeigen einen statistisch signifikanten Effekt für Männer. Es wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten eines Screenings für Männer für beide Zeitpunkte abgeleitet.

**Zusammenfassung der Beleglage über alle Auswertungszeitpunkte:** Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre eine heterogene Datenlage. Für die beiden späteren Auswertungszeitpunkte zeigt die metaanalytische Zusammenfassung einen statistisch signifikanten Effekt für Männer, sodass für jeden der beiden Zeitpunkte ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet wird. In der Gesamtschau über alle Zeitpunkte wird ein Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen für Männer abgeleitet. Für Frauen liegen Daten ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen des Screenings für Frauen.

#### 4.5.2 Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität

Für Männer basieren die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre auf Daten aus 4 Studien, zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre jeweils auf 3 Studien. Für Frauen liegen keine Daten vor. Die Ergebnisse aus 3 Studien (Chichester, MASS und Viborg) weisen eine hohe, die Ergebnisse aus 1 Studie (Western Australia) eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

**Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre:** Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung aller 4 Studien einen statistisch signifikanten Effekt, der auch bei ausschließlicher Betrachtung der Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit bestätigt wird. Für den genannten Auswertungszeitpunkt wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für die Männer abgeleitet.

**Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre:** In den metaanalytischen Zusammenfassungen von den 3 Studien, die alle eine hohe qualitative Ergebnissicherheit haben, zeigt sich für beide Auswertungszeitpunkte bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Es waren keine weiteren Faktoren identifizierbar, die die Heterogenität erklären konnten. Allerdings zeigte sich bei Anwendung der Verschiebungsprüfung ein statistisch signifikanter Effekt für beide Auswertungszeitpunkte. Es wird ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer für beide Zeitpunkte abgeleitet.

#### Subgruppenanalysen – Alter

Für eine Subgruppenanalyse zum Alter lagen Daten aus 3 Studien vor. Die Daten beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt BAA-bedingte Mortalität und liegen nur für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor: Aus der Western-Australia-Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit konnten neben den Daten zu Männern < 75 Jahren auch Daten zu Männern  $\geq 75$  Jahre extrahiert werden. 2 Studien (MASS, Viborg) schlossen ausschließlich Männer < 75 Jahre ein. In der Chichester-Studie lag der Anteil der Männer  $\geq 75$  Jahre bei über 20 %, sodass diese Studie keiner der beiden Subgruppen zugeordnet werden konnte.

Der Interaktionstest gibt einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter, sodass die Männer < 75 Jahre und Männer  $\geq 75$  Jahre separat betrachtet wurden. Für Männer < 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird für diese Subgruppe der Männer < 75 Jahre analog zur Gesamtgruppe ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet. Für die Subgruppe der Männer  $\geq 75$  Jahre zeigt sich auf Basis einer Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Punktschätzer der Subgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen liegt auf derselben Seite wie der Punktschätzer in der Population der Männer unabhängig vom Alter. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation wird die Aussagekraft für die Subgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen herabgestuft und ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet.

### **Subgruppenanalysen – weitere Risikofaktoren**

In der Viborg-Studie wurden zum Auswertungszeitpunkt 5,9 Jahre und zum Auswertungszeitpunkt 13,0 Jahre Subgruppenanalysen durchgeführt zu den Risikofaktoren: Hypertonie, Myokardinfarkt, chronische obstruktive Lungenkrankheit, ischämische Herzkrankheit (exklusive Myokardinfarkt), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke. Für keinen dieser Risikofaktoren zeigt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation.

**Zusammenfassung der Beleglage über alle Auswertungszeitpunkte:** Für Männer zeigen die Meta-Analysen zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 einen Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings. Für die Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre wird ebenfalls ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet. In der Gesamtschau über alle Zeitpunkte ergibt sich für Männer ein Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen zugunsten des Screenings. Für Frauen lagen keine Daten zu diesem Endpunkt vor, sodass hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

#### **4.5.3 Ergebnisse zur Morbidität: Ruptur-Häufigkeit**

Für Männer basieren die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre auf Daten aus 4 Studien, zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre auf 1 Studie und zum Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre auf 3 Studien. Für Frauen liegen Daten aus 1 eingeschlossenen Studie (Chichester) für die Auswertungszeitpunkte 4 bis 5 Jahre und 10 Jahre vor. Die Ergebnisse aus 3 Studien (Chichester, MASS und Viborg) weisen eine hohe, die Ergebnisse aus 1 Studie (Western Australia) eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

**Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre:** Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung aller 4 Studien bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Bei ausschließlicher Betrachtung der 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt. Es wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für die Männer abgeleitet. Da die Ergebnisse für Frauen aus der Chichester-Studie nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

**Auswertungszeitpunkt 10 Jahre:** Auf Basis der Daten einer Studie (MASS) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Ergebnis wird ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet. Da die Ergebnisse für Frauen aus der Chichester-Studie nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

**Auswertungszeitpunkte 13 bis 15 Jahre:** Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien, die alle eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen, zeigt eine bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Es waren keine weiteren Faktoren identifizierbar, die die Heterogenität erklären konnten. Die



Anwendung der Verschiebungsprüfung führte zu einem statistisch signifikanten Effekt. Es wird ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

**Zusammenfassung der Beleglage über alle Auswertungszeitpunkte:** Für Männer zeigen die Meta-Analysen zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre einen Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings. Auf Basis von 1 Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und einem statistisch signifikanten Ergebnis wird ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten des Screenings zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre für Männer abgeleitet. Für den Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre wird ebenfalls ein Beleg für einen Effekt abgeleitet. In der Gesamtschau über alle Zeitpunkte hinweg wird ein Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen des Screenings für Männer abgeleitet. Für Frauen liegen Daten zu den Auswertungszeitpunkten 4 bis 5 Jahre und 10 Jahre vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen des Screenings für Frauen.

#### **4.5.4 Ergebnisse zur Morbidität: Notfalloperationen**

Für Männer basieren die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre auf Daten aus 4 Studien, zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre jeweils auf 3 Studien. Für Frauen liegen Daten aus 1 Studie (Chichester) für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor. Die Ergebnisse aus 3 Studien (Chichester, MASS und Viborg) weisen eine hohe, die Ergebnisse aus 1 Studie (Western Australia) eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

**Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre:** Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der 4 Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit eine bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Die metaanalytische Zusammenfassung bei ausschließlicher Betrachtung der Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Effekt für Männer. Es wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet. Da die Ergebnisse für Frauen aus der Chichester-Studie nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

**Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre:** Für beide Auswertungszeitpunkte zeigen die metaanalytischen Zusammenfassungen der Studien, die alle eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen, einen statistisch signifikanten Effekt für Männer. Für beide Auswertungszeitpunkte wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

**Zusammenfassung der Beleglage über alle Auswertungszeitpunkte:** Für Männer zeigen die Meta-Analysen zu allen Auswertungszeitpunkten einen Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings. In der Gesamtschau über alle Zeitpunkte hinweg wird damit ein Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen für Männer abgeleitet. Für Frauen liegen Daten ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt

zeigen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen des Screenings für Frauen.

#### **4.5.5 Ergebnisse zur Morbidität: elektive Eingriffe**

Für Männer basieren die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre auf Daten aus 4 Studien, zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre jeweils auf 3 Studien. Für Frauen liegen Daten aus 1 Studie (Chichester) für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor. Die Ergebnisse aus allen 4 Studien weisen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

**Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre:** Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien, die alle eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufweisen, eine bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Die Effekte der 4 Studien sind allerdings deutlich gleichgerichtet in Richtung einer erhöhten Anzahl an elektiven Eingriffen in der Screeninggruppe. Das Prädiktionsintervall überdeckt den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Studien keinen oder einen Effekt haben können. Für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität wird für Männer ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screenings abgeleitet. Da die Ergebnisse für Frauen aus der Chichester-Studie nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

**Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre:** Die metaanalytische Zusammenfassung von 3 Studien, die eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit haben, zeigt für beide Auswertungszeitpunkte einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Screeningmaßnahme für Männer. Für beide Auswertungszeitpunkte wird für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

**Zusammenfassung der Beleglage über alle Auswertungszeitpunkte:** Für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität zeigen die metaanalytischen Zusammenfassungen für jeden der 3 Auswertungszeitpunkte einen Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screenings für Männer. In der Gesamtschau über alle Zeitpunkte wird für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität ein Hinweis auf einen Schaden zuungunsten des Screenings für Männer abgeleitet. Für Frauen liegen Daten ausschließlich zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt zeigen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Nutzen oder Schaden des Screenings für Frauen.

#### **4.5.6 Schäden, die sich aus dem Screening ergeben**

Ergebnisse zu möglichen Schäden, die sich aus dem Screening ergeben, werden unter den jeweiligen Endpunkten verortet. Daten zu Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen standen nicht zur Verfügung.

#### **4.5.7 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu psychosozialen Aspekten**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten in der Viborg-Studie und in der MASS-Studie berichtet. In der MASS-Studie wurde die Lebensqualität 6 Wochen nach der Ultraschalluntersuchung anhand einer laut Autoren repräsentativen Stichprobe aus der Interventionsgruppe und einer laut Autoren repräsentativen Stichprobe aus der Kontrollgruppe untersucht. Aufgrund der Angaben in der Studie lässt sich nicht überprüfen, ob die Personen der Stichprobe die gleichen demografischen Charakteristika hatten wie die Gesamtpopulation. Zwar bestätigten die Autoren der Studie im Rahmen einer Anfrage, dass es sich um eine repräsentative Stichprobe handele, aber sie schickten keine Daten bzw. Erläuterungen, damit die Aussage geprüft werden konnte. In der Viborg-Studie wurden ebenfalls Daten zur Lebensqualität erhoben, allerdings nur in der Interventionsgruppe. Hierbei erfolgte ein Vergleich der Teilnehmer des Screenings mit den eingeladenen Screeningverweigerern. Damit stellen diese Daten keinen Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe dar und sind nicht verwendbar.

Zu psychosozialen Aspekten wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

#### **4.5.8 Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte**

Die diagnostische Güte des Ultraschalls wurde im Rahmen der Viborg-Studie [48] berichtet. Die sonografische Diagnostik hatte eine Sensitivität von 98,9 %; 95 %-KI [96,2; 99,9] und eine Spezifität von 99,8 %; 95 %-KI [98,5; 99,2] am distalen Teil der infrarenalen Aorta und eine Sensitivität von 87,4 %; 95 %-KI [75,2; 95,9] und eine Spezifität von 99,9 %; 95 %-KI [99,8; 99,9] am proximalen Teil der infrarenalen Aorta.

#### **4.5.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren wurden, soweit entsprechende Daten vorlagen, bereits unter den jeweiligen Endpunkten adressiert. Zu weiteren Subgruppenmerkmalen oder Effektmodifikatoren, insbesondere der Ausgestaltung von Screening- und Behandlungsstrategie, waren mangels ausreichender Daten keine Analysen möglich.

#### **4.5.10 Laufende Studien**

In der Studienregisterrecherche wurde eine in Korea noch laufende Studie [49] („The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population“) identifiziert, bei der die Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da noch keine

Vollpublikation vorliegt. Es kann nicht bewertet werden, ob die Studie ein randomisiertes Design hat, da sich die Angaben im Studienregister widersprechen.

Im Rahmen der bibliografischen Recherche sowie in der Studienregisterrecherche (NCT00662480) wurde darüber hinaus die laufende Studie „The Viborg vascular screening trial“ (VIVA) identifiziert, die generell für die im vorliegenden Bericht bearbeitete Fragestellung relevant sein könnte, für die aber derzeit noch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und die Wirtschaftlichkeit eines kombinierten Screeningprogramms für BAA, periphere arterielle Verschlusskrankheit und arterielle Hypertonie zu bewerten.

#### 4.6 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

Die folgende Tabelle 2 fasst die zuvor beschriebenen Effektaussagen zu den 3 Auswertungszeitpunkten zu allen Endpunkten zusammen.

Tabelle 2: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Gesamt-mortalität	BAA-bedingte Mortalität	Morbidity			Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
			Ruptur-Häufigkeit	Notfall-operationen	Elektive Eingriffe	
<b>Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre</b>						
Männer	↑↓	↑↑	↑↑	↑↑	↓	-
Frauen	↔	-	↔	↔	↔	-
<b>Auswertungszeitpunkt 10 Jahre</b>						
Männer	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓	-
Frauen	-	-	↔	-	-	-
<b>Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre</b>						
Männer	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	-
Frauen	-	-	-	-	-	-
-: Es lagen keine Daten vor (BAA-bedingte Mortalität und psychosoziale Aspekte) beziehungsweise: Daten waren nicht anwendbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität). ↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings ↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten des Screenings ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screening ↑↓: Datenlage heterogen, deshalb kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten des Screenings ↔: kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten des Screenings						

#### 4.7 Landkarte der Beleglage

In der folgenden Tabelle 3 wird die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Sie beinhaltet die Gesamtaussage zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden über alle Auswertungszeitpunkte hinweg.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (gesamter Auswertungszeitraum)

	Gesamt-mortalität	BAA-bedingte Mortalität	Morbidity			Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
			Ruptur-Häufigkeit	Notfall-operationen	Elektive Eingriffe	
<b>Männer</b>	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	-
<b>Frauen</b>	↔	-	↔	↔	↔	-

-: Es lagen keine Daten vor (BAA-bedingte Mortalität und psychosoziale Aspekte) beziehungsweise: Daten waren nicht anwendbar (gesundheitsbezogene Lebensqualität).  
 ↑↑: Beleg für einen Nutzen des Screenings  
 ↓: Hinweis auf einen Schaden, der mit der mit den elektiven Eingriffen assoziierten Morbidity einhergeht  
 ↔: Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Screenings

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung ergibt, dass ein BAA-Screening bei Männern ab 65 Jahren die Gesamtmortalität und die BAA-bedingte Mortalität reduziert, ebenso wie die Ruptur-Häufigkeit und die Anzahl von Notfalloperationen. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse, dass sich die Anzahl elektiver Eingriffe bei Männern durch die Einführung eines Screenings erhöht. Für Frauen ist die Datenlage insgesamt dürftig. Hinsichtlich Gesamtmortalität, Ruptur-Häufigkeit, Notfalloperationen und elektiver Eingriffe zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Screenings; für den Endpunkt BAA-bedingte Mortalität liegen keine Ergebnisse vor.

Der vorliegende Bericht basiert auf 4 randomisierten Studien, die in den 1990er-Jahren initiiert wurden.

### Abnahme der Prävalenz

Wie in Kapitel 1 dargelegt, liegen für mehrere Länder Westeuropas Daten vor, die zeigen, dass die Inzidenz und Prävalenz des BAA dort in den letzten 15 bis 20 Jahren rückläufig war und heute deutlich unter der liegt, die in den eingeschlossenen Studien beobachtet wurde. Wenn auch für Deutschland entsprechende Daten nicht vorliegen, liegt es nahe anzunehmen, dass eine entsprechende Entwicklung auch hier stattgefunden hat, da insbesondere ein Rückgang des Zigarettenkonsums für die rückläufige Prävalenz verantwortlich gemacht wird [13,17] und auch in Deutschland der Anteil starker Raucher im Zeitraum von 1998 bis 2009, besonders bei Männern, deutlich zurückgegangen ist [50]. Möglicherweise ist also unter heutigen Bedingungen der absolute Effekt eines Screenings kleiner, als er in den eingeschlossenen Studien zu beobachten war – das heißt, möglicherweise müssen heute mehr Männer gescreent werden, um einen Todesfall zu vermeiden, als dies noch in den Studien der Fall war.

Die Zahl der zu screenenden Personen wurde auf Basis der Ergebnisse aus 3 Studien (Chichester, MASS, Viborg) zum Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre berechnet. Die Zahl der zu screenenden Personen, um einen BAA-bedingten Todesfall zu vermeiden ist 210; 95 %-KI [167; 283]. Die entsprechende Zahl bezogen auf die Gesamtmortalität für den gleichen Auswertungszeitpunkt ist 138; 95 %-KI [73; 1393].

Im Vergleich dazu argumentieren Svensjö et al. 2013 [51] auf Basis von Registerdaten aus Schweden, dass die Zahl der heute zu screenenden Personen, um einen BAA-bedingten Todesfall zu vermeiden, bei 530 liegt zum Auswertungszeitpunkt 13 Jahre. Das würde bedeuten, dass heutzutage 3-mal so viele Patienten gescreent werden müssten wie vor gut 10 Jahren, um die gleiche (absolute) Effektivität eines Screeningprogramms zu erzielen.

### Altersverschiebung

Auch gibt es Hinweise darauf, dass das Patientenalter, bei dem ein klinisch relevantes BAA auftritt, sich deutlich nach oben verschoben hat. So hat in einer englischen Untersuchung das

Alter der Patienten, bei denen ein rupturgefährdetes BAA zu beobachten ist, im Zeitraum von 1997 bis 2009 um 5 bis 10 Jahre zugenommen [13]. Eine Auswertung von Daten zum rupturierten BAA ergab für die Jahre 2005 bis 2010 in England ein mittleres Alter von 78,2 (SD 8,0) Jahren und in den USA von 76,6 (SD 9,6) Jahren [52]. Seit 1997 hat das Alter der Patienten, bei denen ein rupturgefährdetes BAA zu beobachten ist, laut Anjun und Powell 2012 um 5 bis 10 Jahre zugenommen [13]. In Deutschland stieg der Anteil der über 80-Jährigen am Gesamtkollektiv der wegen eines intakten BAA operierten Patienten von 1999 bis 2010 von 8,2 % auf 19,1 % an [20]. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob heute möglicherweise größere Effekte bei älteren Männern erzielt würden und ob die Altersuntergrenze 65 Jahre noch das bestgeeignete Alter für ein Populationsscreening ist.

### **Risiken eines BAA-Screenings**

Screeningprogramme gehen neben ihrem möglichen Nutzen immer auch mit einem Schaden einher [53]. Im Rahmen eines BAA-Screenings sollen durch die frühzeitige Erkennung und Behandlung der entdeckten BAAs – insbesondere durch die endovaskuläre Intervention, aber auch durch offene elektive Operation – Rupturen und die damit verbundenen Todesfälle verhindert werden. Auch wenn durch elektive Eingriffe Rupturen verhindert werden können, gehen sie doch auch mit einem deutlichen Risiko für postoperative Komplikationen einher, wie beispielsweise Nachblutungen, Pneumonie, periphere Ischämie, Herzinfarkt, Schlaganfall etc. [54]. Endovaskuläre Techniken, die heute bevorzugt angewendet werden, sind zwar mit einer niedrigeren perioperativen Sterblichkeit verbunden als offen chirurgische Verfahren [21], die endovaskuläre Versorgung verlangt jedoch ständige postoperative Kontrollen und möglicherweise Folgeinterventionen [55].

Die mit den elektiven Eingriffen einhergehenden Komplikationen konnten im vorliegenden Bericht nicht beurteilt werden, da in den 4 eingeschlossenen RCTs hierzu keine separaten Daten berichtet wurden.

Es ist vorstellbar, dass die in den Studien gefundene Zunahme elektiver Eingriffe und die damit verbundenen Komplikationen zu perioperativen Todesfällen in der Screeninggruppe führen. Aus einer so möglicherweise kurzfristig erhöhten Mortalität in der Screeninggruppe könnte sich ein Widerspruch zu der langfristig reduzierten Mortalität ergeben. Einerseits würde ein relevantes Überkreuzen der Überlebenskurven statistische Analyseprobleme bedingen (Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme). Andererseits würde auch die Ergebnisinterpretation erschwert werden, weil im Extremfall die mittlere Überlebenszeit in der Screeninggruppe trotz des langfristigen Überlebensvorteils verkürzt wäre. Sich überkreuzende Überlebenskurven wurden jedoch in den Studien, die solche Kurven berichten, nicht beobachtet. Gleichzeitig lagen die HR- und Peto OR-Effektschätzer für den Endpunkt BAA-spezifische Mortalität und zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre (soweit berichtet) dicht beieinander, was bei der beobachteten geringen Prävalenz für ähnliche Beobachtungszeiten in beiden Gruppen spricht. Ferner muss bedacht werden, dass perioperative Todesfälle in der Screeninggruppe nicht zeitlich direkt als Folge des Screenings auftreten, sondern dass sowohl die Vorbereitung der Operation als auch das Auftreten von

Todesfällen nach einer Operation eine Zeitverzögerung bedingt. Daher kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die möglicherweise erhöhte frühe Mortalität aufgrund elektiver Eingriffe das Fazit bezüglich der Gesamtmortalität nicht infrage stellt.

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass im Rahmen eines BAA-Screenings auch Überdiagnosen und Übertherapien stattfinden. Überdiagnostiziert sind laut Definition des vorliegenden Berichts Personen, bei denen ein BAA diagnostiziert wurde, welches allerdings nicht zu Lebzeiten der Person klinisch auffällig geworden wäre. Übertherapie bedeutet, dass Patienten mit einer BAA-Diagnose elektiv operiert werden und somit den beschriebenen Belastungen durch einen elektiven Eingriff ausgesetzt werden, obwohl das BAA im Verlauf der restlichen Lebenszeit der Person keine Beschwerden verursacht hätte. Überdiagnosen und Übertherapie lassen sich weder vermeiden noch direkt feststellen. Allerdings wäre es möglich, die Häufigkeit von Überdiagnosen zu schätzen [56], welches jedoch mit methodischen Schwierigkeiten verbunden ist. Derzeit gibt es keinen Konsens darüber, wie man Überdiagnose-Raten am besten abschätzt [56,57]. Auch in einer aktuellen Arbeit von Johansson et al. 2015 [58] wurde darauf hingewiesen, dass für das BAA-Screening keine exakten Daten für Überdiagnosen berechnet werden konnten.

Ebenfalls standen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten zu der Frage zur Verfügung, inwiefern die Kenntnis über einen als auffällig klassifizierten, jedoch nicht operationswürdigen Befund die Lebensqualität der Screeningteilnehmer beeinflusst. Diese Personen, bei denen die Aneurysmagröße noch keine Operationsindikation darstellt, stellen eine weitaus größere Gruppe dar als die Screeningteilnehmer, bei denen eine unmittelbare Operationsindikation besteht. Es scheint jedoch plausibel anzunehmen, dass diese Personen durch die BAA-Diagnose und sich daran anschließende Kontrolluntersuchungen eine Belastung erfahren – obwohl das BAA sich vielleicht nie zu einem operationswürdigen Befund entwickeln wird.

### **Überlegungen zur Gestaltung von Screeningprogrammen auf Basis von Leitlinien**

In einem systematischen Review von Ferket et al. 2012 [59] wurde bis 2010 nach Leitlinien recherchiert. Es konnten zur Thematik 7 Leitlinien eingeschlossen werden. Alle von Ferket et al. 2012 analysierten Leitlinien, ebenso wie die aktuelle Empfehlung der U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) und der European Society for Vascular Surgery (ESVS), empfehlen für Männer eine elektive Operation beziehungsweise eine Überweisung zum Gefäßchirurgen bei einem BAA-Durchmesser von  $\geq 5,5$  cm. Die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG) empfiehlt, dass ein elektiver Eingriff bei Männern ab einem BAA Durchmesser von 5 bis 5,5 cm erwogen werden sollte [8]. Dieser Grenzwert wurde in 2 randomisierten Studien [60,61] bestätigt, die übereinstimmend bei Aneurysmen von  $< 5,5$  cm keinen Vorteil eines operativen Vorgehens im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen gefunden hatten.

Hinsichtlich der Intervalle und Grenzwerte beim Management kleiner BAAs unterscheiden sich die Empfehlungen der Leitlinie. Auch in den RCTs bestanden Unterschiede hinsichtlich



der empfohlenen Intervalle und Grenzwerte bei der Überwachung kleiner BAAs. Die diesbezügliche Heterogenität der Leitlinien spiegelt damit auch den Umstand wider, dass sich aus den RCTs nicht direkt eine optimale Strategie ableiten lässt.

Im Falle der Einführung eines flächendeckenden BAA-Screenings in Deutschland sollten gleichzeitig geeignete begleitende Qualitätssicherungsmaßnahmen (z. B. Erfassung des BAA-Durchmessers zum Zeitpunkt der Operation und Erfassung von perioperativer Morbidität und Letalität) implementiert werden, um eindeutige Falldefinitionen, die Festlegung auf klare Qualitätsstandards sowie die möglichst lückenlose Nachverfolgung im Screening auffälliger und diagnostizierter Personen zu gewährleisten. Darüber hinaus wären Informationsmaterialien für die Screeningzielgruppe wünschenswert, in denen die Vor- und Nachteile eines BAA-Screenings ausgewogen adressiert werden, um so eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

## 6 Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für **Gesamtmortalität, BAA-bedingte Mortalität, Ruptur-Häufigkeit** und Anzahl **Notfalloperationen** ein Beleg für einen Nutzen eines Ultraschall-Screenings auf BAA **für Männer**. Für die mit den **elektiven Eingriffen** assoziierte Morbidität wird ein Hinweis auf einen Schaden des Ultraschall-Screenings für Männer abgeleitet.

Es ergibt sich für **Gesamtmortalität, Ruptur-Häufigkeit, Anzahl Notfalloperationen** und Anzahl **elektiver Eingriffe** kein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Ultraschall-Screenings auf BAA **für Frauen**. Für **BAA-bedingte Mortalität** lagen keine Daten für Frauen vor.

Hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sowie **psychosozialen Aspekte** konnte weder für Männer noch für Frauen eine Aussage über Nutzen oder Schaden eines Ultraschall-Screenings auf BAA abgeleitet werden, da die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwendbar waren und es für psychosoziale Aspekte keine Daten gab.

## **Anhang**

### **A-1 Projektverlauf**

#### **A-1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der G-BA hat mit Schreiben vom 18.11.2013 das IQWiG mit der Bewertung des Ultraschall-Screenings auf Bauchortenaneurysmen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Auf eine diesbezügliche Anfrage verzichtete die Patientenvertretung auf ihre Einbindung.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 19.12.2013 wurde am 06.01.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.02.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 30.04.2014) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 28.11.2014, wurde am 05.12.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.01.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel A-4.2 „Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an diese Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## **A-1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Im Kapitel Hintergrund im Abschnitt „Epidemiologie und Risikofaktoren“ wurde ergänzt, dass auf Basis aktuellerer Untersuchungen die Prävalenz eines BAA in den letzten Jahren gesunken ist.

Das Kapitel Hintergrund im Abschnitt „Rationale eines Screenings auf Bauchaortenaneurysmen“ wurde um folgende Aspekte ergänzt:

- Die Angaben zur Mortalität wurden differenziert nach Patienten mit einem rupturierten BAA, die das Krankenhaus nicht rechtzeitig erreichen, und nach Patienten mit einem rupturierten BAA, die das Krankenhaus rechtzeitig erreichen und bei denen noch eine Operation möglich ist.
- Es wurden aktuelle Zahlen für Deutschland zur Krankenhausletalität nach offener Operationsmethode und nach endovaskulärer Therapie sowohl für die elektive als auch für die notfallmäßige Behandlung als Ergänzung zu den internationalen Zahlen hinzugefügt.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Vorbericht werden die methodischen Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan beschrieben. Dies erfolgt in Abschnitt A-2.2.

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht folgende Änderungen:

- Im Kapitel Hintergrund wurde der Abschnitt zur „Definition des Krankheitsbilds“ gekürzt und der Absatz zu „bildgebenden diagnostischen Verfahren“ gelöscht.
- Im Kapitel Hintergrund wurden im Abschnitt zu „Epidemiologie und Risikofaktoren“ einzelne Informationen zur Situation in Deutschland entfernt. Stattdessen wurden die Angaben zur aktuellen BAA-Prävalenz (erneut) erweitert.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Im Vergleich zum Vorbericht ergab sich folgende Änderung im Abschlussbericht:

- Im Kapitel Einordnung des Arbeitsergebnisses im Absatz „Risiken eines BAA-Screenings“ wurde die Thematik der Überdiagnosen und Übertherapien aufgegriffen und diskutiert.
- Im Kapitel A-2.2 im Absatz „Spezifizierungen und Änderungen der Methodik“ wurde die Formulierung zur Beschreibung der Ableitung der Beleglage angepasst.

Im Vergleich zum Vorbericht ergaben sich im Abschlussbericht darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

### **Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0**

Im Vergleich zur Version 1.0 ergab sich folgende Änderung:

- In Version 1.0 enthielt die Datumsangabe zur Fertigstellung des Abschlussberichts nicht die korrekte Jahreszahl (02.04.2014). Dies wurde in Version 1.1 angepasst (02.04.2015).
- In diesem Zuge wurden darüber hinaus in Version 1.1 redaktionelle Korrekturen vorgenommen.

## **A-2 Details der Methoden**

### **A-2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

#### **A-2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

##### **A-2.1.1.1 Population**

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden Personen, bei denen bisher kein BAA diagnostiziert worden ist.

##### **A-2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfindervention bildet das Ultraschall-Screening auf BAA. Als Vergleichsintervention gilt keine oder eine andere Screeningstrategie (z. B. andere diagnostische Verfahren).

##### **A-2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsspezifisches Überleben,
- Morbidität (z. B. Ruptur-Häufigkeit),
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

##### **A-2.1.1.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A-2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A-2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

##### **A-2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A-2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Beschreibung der Population: Eingeschlossen werden Personen, bei denen bisher kein BAA diagnostiziert worden ist (siehe auch Abschnitt A-2.1.1.1)
E2	Beschreibung der Prüfintervention: Ultraschall-Screening (siehe auch Abschnitt A-2.1.1.2)
E3	Beschreibung der Vergleichsintervention: kein Screening oder andere Screeningstrategie (siehe auch Abschnitt A-2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A-2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [62] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. BAA: Bauchaortenaneurysma; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

### A-2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

### A-2.1.1.8 Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte

Die diagnostische Güte der Testverfahren wird, soweit sie im Rahmen der in Abschnitt A-2.1.1.4 beschriebenen und in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst wurde, im Bericht ergänzend deskriptiv dargestellt. Es werden keine statistischen Analysen durchgeführt. Auf Basis dieses Endpunkts kann sich kein patientenrelevanter Nutzen ergeben.

## **A-2.1.2 Informationsbeschaffung**

### **A-2.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

### **A-2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A-2.1.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

#### **A-2.1.2.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### **A-2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

#### **A-2.1.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### **A-2.1.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.



#### **A-2.1.2.2.5 Informationen aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung ein-zubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A-2.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden sie in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **A-2.1.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich

ihrer qualitativen Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A-2.1.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

##### **A-2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [63].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [64].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

##### **A-2.1.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [65]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere

Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [66].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [66]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A-2.1.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A-2.1.4.4).

#### **A-2.1.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **A-2.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A-2.1.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen, auch um die Übertragbarkeit der Ergebnisse besser beurteilen zu können:

- Geschlecht,
- Alter,
- weitere Risikofaktoren (z. B. positive Familienanamnese für BAA, Raucherstatus, kaukasische Herkunft, kardiovaskuläre Erkrankungen),
- Ausgestaltung der Screeningstrategie (z. B. Screeningintervall, Abklärungsdiagnostik),
- Ausgestaltung der Behandlungsstrategie (z. B. Indikation für eine operative, konservative oder keine Behandlung, Verwendung offener operativer oder endovaskulärer Therapien).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A-2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

- In einigen Meta-Analysen zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien und es war kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zu erklären war. Die Ergebnisse der Mehrheit der Einzelstudien waren zwar statistisch signifikant und zeigten die gleiche Effektrichtung, diese waren aber nicht deutlich gleichgerichtet. In diesen Situationen wurde zur besseren Beurteilung der Grenzfälle eine Prüfung einer hypothetischen homogenen Situation („Verschiebungsprüfung“) wie folgt durchgeführt: Es wurde zunächst untersucht, ob eine „betragsmäßige“ Verkleinerung von Effektschätzern zu einer homogenen Situation führte. Im Fall binärer Endpunkte wurde der beobachtete Effekt einer Studie verschoben, indem für die Behandlungsgruppe mit der geringeren Ereignishäufigkeit zusätzliche Ereignisse angenommen wurden. Dies stellte eine Verschiebung des jeweiligen Effekts in Richtung eines Nulleffekts dar und war damit konservativ hinsichtlich des Nachweises eines Effekts. Sofern sich eine derartige hypothetische Situation so konstruieren ließ, dass die Effektschätzer homogen waren und sich daraus ein gemeinsamer Schätzer ergab, der statistisch signifikant war, wurde dieser zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen verwendet. Ergab sich keine Situation, in der der gepoolte Effekt statistisch signifikant war, wurden die beobachteten Ergebnisse ohne Durchführung der Verschiebung des Effekts interpretiert.
- Das Peto Odds Ratio bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. 2014 [67] wurde das Peto Odds Ratio bei seltenen Ereignissen ( $\leq 1\%$ ) als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete Peto Odds Ratio in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation von Brockhaus et al. 2014 in Tabelle III angegebenen maximalen

Effektstärken lag. Waren solche Studien mehrheitlich innerhalb einer Meta-Analyse vertreten, wurde diese ebenfalls anhand der Peto Odds Ratio Methode durchgeführt.

- Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern (siehe Abschnitt A-2.1.2.2.2) wurde um die Suche in der Datenbank EU Clinical Trials Register erweitert.
- Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis noch ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden fand.

#### **Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

## **A-3 Details zu Ergebnissen**

### **A-3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **A-3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 4 RCTs (20 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A-7.1. Die letzte Suche fand am 01.12.2014 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A-6.3.

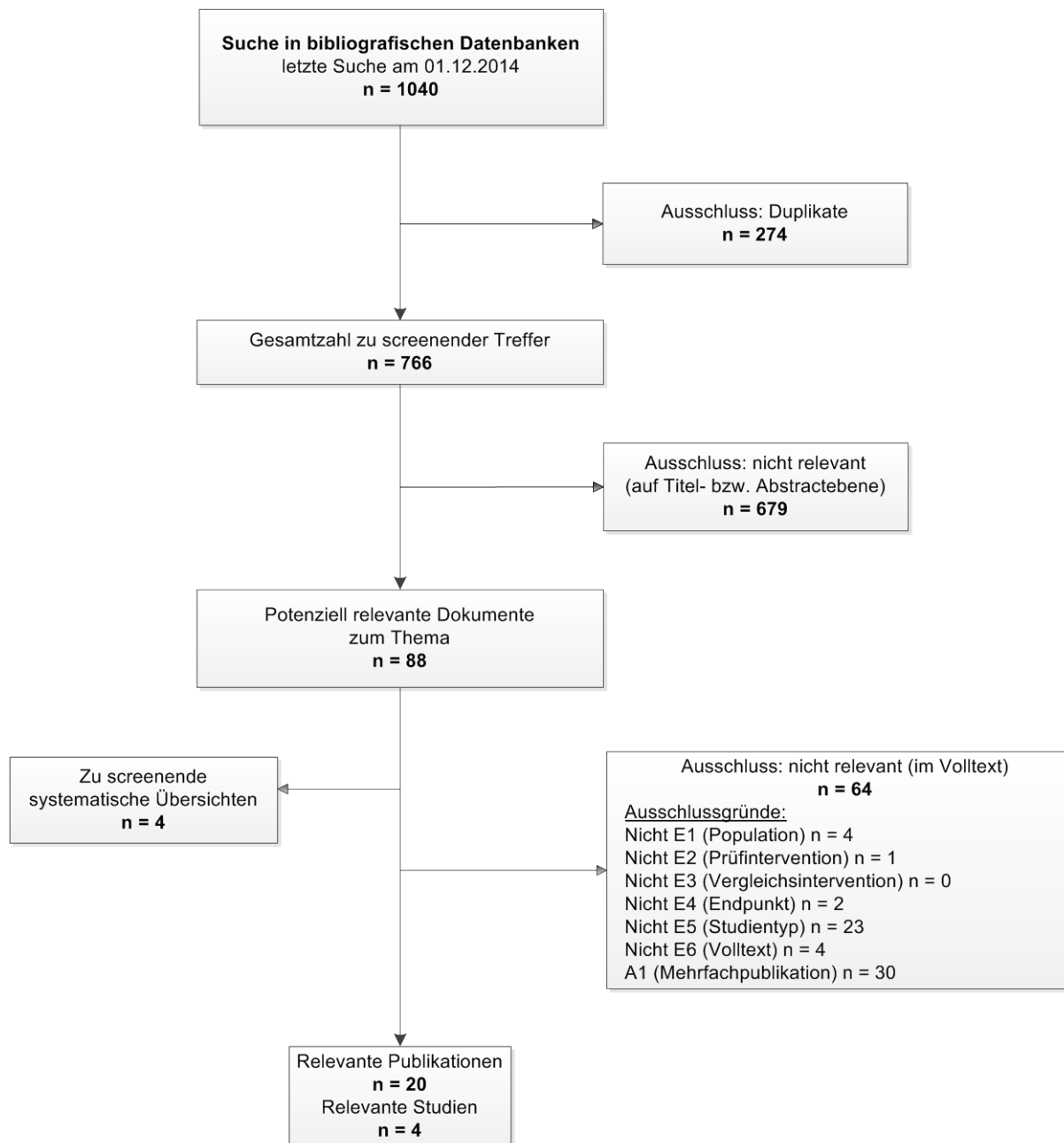


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

### A-3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

#### A-3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche konnten 4 relevante systematische Übersichten von Cosford et al. 2007, Fleming et al. 2005, Takagi et al. 2010 und Guirguis-Blake et al. 2014 [68-71] identifiziert werden. Die Sichtung der systematischen Übersichten ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A-6.2.



### A-3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A-2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ISRCTN00079388	Chichester	ISRCTN [24]	nein
ISRCTN37381646	MASS	ISRCTN [33]	nein
ISRCTN65822028	Viborg	ISRCTN [37]	nein
ISRCTN16171472	Western Australia	ISRCTN [45]	nein

Insgesamt wurden 3 relevante Studien [24,37,45] über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Weiterhin wurde ein relevanter Studienregistereintrag [33] identifiziert, der nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnte. Für keine der 4 Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01205945	The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population	Clinicaltrials.gov [49]	laufend	nein
NCT00662480 <sup>a</sup>	The Viborg vascular screening trial (VIVA)	ClinicalTrials.gov [72]	laufend	nein
a: Zu diesem Studienregistereintrag wurde in der bibliografischen Recherche ein im Volltext publiziertes Studienprotokoll identifiziert. Details hierzu in Abschnitt A-2.1.4 .				

Für 2 Studien konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (siehe Tabelle 6). Für beide Studien wurden Autorenanfragen gestellt, die jedoch unbeantwortet blieben (siehe dazu Abschnitt A-3.1.2.4). Weitere Informationen zu diesen Studien finden sich in Abschnitt A-3.1.4.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A-7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 03.12.2014 statt.

### A-3.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 134 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 9 im Volltext zu sichtende Dokumente.

9 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A-6.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

### A-3.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 6 Studien und 1 systematische Übersicht Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 7. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / systematische Übersicht	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Chichester	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erklärung für diskrepante Angaben zur Anzahl der randomisierten und gescreenten Personen zwischen den Publikationen</li> <li>▪ Randomisierungsprozess</li> <li>▪ Frage nach der Länge der Beobachtungszeit</li> </ul>	nein	entfällt
MASS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erklärung für diskrepante Angaben zur Anzahl der randomisierten und gescreenten Personen zwischen den Publikationen</li> <li>▪ Daten für die Kontrollgruppe zum Endpunkt Lebensqualität und der Repräsentativität der Daten</li> <li>▪ Erläuterung zum Auswertungszeitpunkt 4 Jahre, ob es sich hierbei um einen Mittelwert oder um einen Median handelt</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beantwortung der Frage zu den diskrepanten Angaben</li> <li>▪ Erklärung, dass die Stichprobe der Patienten mit Lebensqualitätsdaten repräsentativ sei, jedoch keine Übersendung von Daten zum Nachweis dieser Einschätzung</li> <li>▪ Erläuterung, dass die 4-Jahres-Ergebnisse im Mittel nach 4,1 Jahren erhoben wurden</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie / systematische Übersicht	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Viborg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erklärung für diskrepante Angaben zur Anzahl der randomisierten und gescreenten Personen zwischen den Publikationen</li> </ul>	ja	Beantwortung der Frage
Western Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl der Verstorbenen vor Beginn der Screeningintervention, da diese in beiden Gruppen identisch war</li> <li>▪ Erklärung für diskrepante Angaben zur Anzahl der randomisierten und eingeladenen Personen zwischen den Publikationen</li> <li>▪ Daten zum Endpunkt Lebensqualität, der im Studienregister als sekundärer Endpunkt benannt wurde</li> <li>▪ Daten zum 11-jährigen Follow-up</li> <li>▪ Anstehende Publikation zum längsten Follow-up</li> </ul>	ja	Publikation zum längsten Follow-up ist in Vorbereitung, in welcher auch die Daten korrigiert werden sollen.
VIVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verfügbarkeit der Daten nach 3 Jahren Studienlaufzeit</li> <li>▪ anstehende Publikation</li> </ul>	nein	entfällt
The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studiendesign der laufenden Studie</li> <li>▪ Verfügbarkeit der ersten Daten</li> <li>▪ Zeitpunkt der Publikation von Studienergebnissen</li> </ul>	nein	entfällt
AHRQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interpretation der metaanalytischen Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die Auswertungszeitpunkte 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre als nicht statistisch signifikant.</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bestätigung, dass die Ergebnisse des AHRQ-Berichts und die Ergebnisse des vorliegenden Berichts nach Rundung identisch seien</li> <li>▪ Erklärung, dass die Verwendung von Punktschätzern und deren Konfidenzintervallen in der Interpretation der metaanalytischen Ergebnisse bevorzugt wird, da diese im Gegensatz zum p-Wert sowohl die Größe als auch die Präzision des Effekts widerspiegeln</li> <li>▪ Hinweis auf Sensitivitätsanalysen, die keinen statistisch signifikanten Effekt hatten</li> </ul>

### A-3.1.2.5 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

### A-3.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

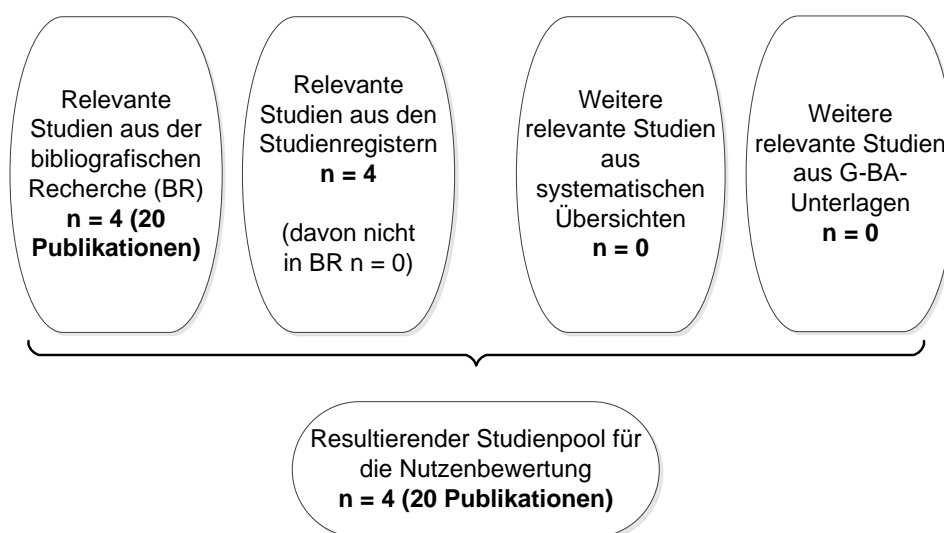


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien (20 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation <sup>a</sup> (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregistereinträge
Chichester	[25-30]	[24]
MASS	[31,32,34-36]	[33]
Viborg	[38-43]	[37]
Western Australia	[44,46,47]	[45]

a: Es werden ebenfalls die zur Studie relevanten Errata genannt.

#### **A-3.1.4 Laufende Studien**

Die Studie „The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population [49] begann im August 2010 und schloss in Korea lebende Männer und Frauen im Alter von 60 bis 85 Jahren ein. Frauen sollten zusätzlich kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Darüber hinaus werden Männer und Frauen ab 50 Jahren in die Studie eingeschlossen, falls sie eine familiäre Disposition aufwiesen. Es wurde nicht beschrieben, welche Endpunkte im Rahmen der Studie untersucht werden sollten. Laut Registereintrag endet die Studie im August 2017. Die Autoren der noch laufenden Studie wurden angeschrieben und nach einem möglichen Publikationsdatum der Studie gefragt. Darüber hinaus wurde gefragt, welches Studiendesign die noch laufende Studie hat. Die Autorenanfrage wurde nicht beantwortet.

Im Protokoll der noch laufenden randomisierten Studie VIVA [73] wird erläutert, dass Männer im Alter von 65 bis 74 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen werden. Als primärer Endpunkt soll Gesamtmortalität untersucht werden; sekundäre Endpunkte sind unter anderem Herz-Kreislauf-Sterblichkeit und BAA-bedingte Mortalität. Die Nachbeobachtungszeit ist auf 3, 5 und 10 Jahren ausgelegt. Die Autoren wurden angeschrieben und nach einem möglichen Publikationsdatum der Studie gefragt. Die Autorenanfrage wurde nicht beantwortet.

#### **A-3.1.5 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den folgenden Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen sowie eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Anzahl ran- domisierter Personen N	Land / Rekrutierungszeitraum	Vergleich / Auswertungszeitpunkte	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
Chichester	RCT	15 775 (6433 Männer <sup>a</sup> und 9342 Frauen)	Großbritannien / ab 1988 <sup>b</sup> bis 1991	einmalige versus keine Ultraschalluntersuchung / <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3,9 Jahre (MW)</li> <li>▪ 1 bis 10 Jahre (k. A.)</li> <li>▪ 15 Jahre (Median)</li> </ul>	<b>primär:</b> BAA-bedingte Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Ruptur-Häufigkeit (total, nicht tödlich), Operationen (elektiv, Notfall)
MASS	RCT	67 800 <sup>c</sup>	Großbritannien / Januar 1997 bis Mai 1999	einmalige versus keine Ultraschalluntersuchung / <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4,1 Jahre<sup>d</sup> (MW, Spanne 2,9 bis 5,2)</li> <li>▪ 7,1 Jahre (MW, Spanne 5,9 bis 8,2)</li> <li>▪ 10,1 Jahre (MW, Spanne 8,9 bis 11,2)</li> <li>▪ 13,1 Jahre (MW, Spanne 11,9 bis 13,1)</li> </ul>	<b>primär:</b> BAA-bedingte Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Ruptur-Häufigkeit, Operationen (elektiv, Notfall), Lebensqualität
Viborg	RCT	12 658 <sup>e</sup>	Dänemark / 1994 bis 1998	einmalige versus keine Ultraschalluntersuchung / <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52 Monate (MW, Spanne &lt; 0 bis 69 Monate)</li> <li>▪ 5,1 Jahre (MW)</li> <li>▪ 5,9 Jahre (MW, 25 bis 75 % Perzentile 4,1 bis 7,6 Jahre)</li> <li>▪ 9,6 Jahre (Median, 25 bis 75 % Perzentile 6,6 bis 10,6 Jahre)</li> <li>▪ 13,0 Jahre (MW, SD 1,3 Jahre)</li> </ul>	Gesamtmortalität, BAA-bedingte Mortalität, Ruptur-Häufigkeit, Operationen (elektiv, Notfall), Lebensqualität
Western Australia	RCT	41 000	Australien / ab 1996	einmalige versus keine Ultraschalluntersuchung / <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 43 Monate (Median, Spanne 27 bis 61 Monate)</li> </ul>	<b>primär:</b> BAA-bedingte Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität, Operationen (elektiv, Notfall), Ruptur-Häufigkeit, Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

<p>a: Widersprüchliche Angaben zur Anzahl randomisierter Männer. In [27,30] wurde folgende Zahl berichtet: n = 6058 Männer, in [25] n = 6040 Männer.</p> <p>b: Widersprüchliche Angaben zum Start der Rekrutierung zwischen den Publikationen. In [27,29] wurde als Starttermin 1988 angegeben und in [25,28] das Jahr 1989.</p> <p>c: Ungeklärter Unterschied in der Anzahl randomisierter Männer zwischen der Publikation [34] und den weiteren Publikationen [31,32,35,36]. In diesen wird N = 67 770 berichtet. Diese Zahl konnte bei den Daten zum Auswertungszeitpunkt 4 Jahre und 4,1 Jahre nicht rekonstruiert werden. Für beide Zeitpunkte ergab sich für alle Endpunkte die Zahl N = 67 780.</p> <p>d: Widersprüchliche Angabe. In [34] wurde ein Auswertungszeitpunkt nach 4,0 Jahren angegeben.</p> <p>e: Widersprüchliche Angaben zur Anzahl randomisierter Patienten. In [41-43,74] wurde folgende Zahl berichtet n = 12 639.</p> <p>BAA: Bauchortenaneurysma; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten (bzw. eingeschlossenen) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>
---

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	Anzahl randomisierter Personen N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Anzahl Teilnehmer (Teilnahmerate in%)	Prävalenz eines BAA <sup>a</sup> %
<b>Chichester</b>					
Intervention	7887 <sup>b</sup>	71,8	59,36 / 40,64 <sup>a</sup>	5394 <sup>a</sup> (68,4) <sup>a</sup>	7,7 (Männer) 1,3 (Frauen)
Vergleich	7888 <sup>c</sup>	72,1	59,08 / 40,92 <sup>a</sup>	-	-
<b>MASS</b>					
Intervention	33 883	69,2 (2,9)	0 / 100	27 204 <sup>a</sup> (80,3) <sup>a</sup>	4,9
Vergleich	33 887			-	-
<b>Viborg</b>					
Intervention	6333 <sup>d</sup>	67,7 (2,83)	0 / 100	4852 <sup>a</sup> (76,6) <sup>a</sup>	3,9
Vergleich	6306 <sup>e</sup>			-	-
<b>Western Australia</b>					
Intervention	20 500	72,6 (4,7) <sup>f</sup>	0 / 100	15 197 <sup>a</sup> (74,1) <sup>a</sup>	7,2
Vergleich	20 500			-	-
<p>a: eigene Berechnung</p> <p>b: Die präsentierten Zahlen in den Publikationen [28] und [27] stimmen nicht überein.</p> <p>c: Die präsentierten Zahlen in den Publikationen [28] und [30] stimmen nicht überein.</p> <p>d: In Publikation [38] wurde folgender Wert berichtet: N = 6339.</p> <p>e: In Publikation [38] wurde folgender Wert berichtet: N = 6319.</p> <p>f: 5,9 % im Alter von 80–83 Jahren</p> <p>BAA: Bauchortenaneurysma; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Tabelle 11: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Chichester	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer und Frauen</li> <li>▪ Alter 65–80 Jahre<sup>a</sup></li> <li>▪ Registrierungen bei Allgemeinärzten in der Region</li> </ul>	-
MASS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer im Alter von 65–74 Jahren wohnhaft im Zuständigkeitsbereich eines Hausarztes in der Region Portsmouth, Southampton, Winchester und Oxford</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen</li> <li>▪ keine weiteren Ausschlussgründe<sup>b</sup></li> </ul>
Viborg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In 1994: Männer, im Alter zwischen 70 und 73 Jahren</li> <li>▪ In 1995–1998: Männer, die 65 Jahre alt wurden</li> <li>▪ Wohnhaft in Viborg, Dänemark</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen</li> </ul>
Western Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Männer im Alter von 65–79 Jahren<sup>c</sup> wohnhaft im Großraum Perth, Western Australia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen</li> <li>▪ Männer, die in Pflegeheimen wohnten</li> </ul>
<p>a: Diese Altersspanne wird in den Publikationen [25,28,29] angegeben. In der Publikation [30] wird beschrieben, dass Männer und Frauen &gt; 65 Jahre eingeschlossen werden, und in Publikation [27] wird angegeben, dass die eingeschlossenen Personen im Alter von 64 bis 81 Jahren sind.</p> <p>b: Die Praxisärzte schlossen Männer mit einer unheilbaren Krankheit, Männer mit anderen schwerwiegenden Erkrankungen und Männer, die bereits eine BAA-Operation hatten, aus.</p> <p>c: 725 Männer (5,9 %) waren im Alter von 80 bis 83 Jahren.</p>		

### A-3.1.6 Screeningstrategie

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den Studien angewendeten Screeningstrategien.



Tabelle 12: Screeningstrategie

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Chichester	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Die Einladung der Männer aus der Screeninggruppe erfolgte schriftlich durch den Hausarzt. Es wurde eine schriftliche Erinnerung geschickt, falls beim ersten Mal nicht reagiert wurde.</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung:</b> In der Screeningambulanz wurde der Aortendurchmesser mithilfe eines Ultraschallgeräts in 2 Ebenen (quer und längs) gemessen und der maximale Aortendurchmesser aufgezeichnet. Die Untersuchung wurde von einem „Consultant radiologist“ durchgeführt.</p> <p><b>Untersuchungsstrategie:</b> Diagnose eines Bauchaortenaneurysmas (BAA): Durchmesser <math>\geq 3</math> cm bei Untersuchung Bei Durchmesser 3,0 bis 4,4 cm: jährliche wiederholte Ultraschalluntersuchung Bei Durchmesser 4,5 bis 5,9 cm: wiederholte Ultraschalluntersuchung im 3-Monats-Intervall Bei Durchmesser <math>\geq 6</math> cm oder einem Wachstum von <math>\geq 1</math> cm innerhalb eines Jahres oder Entwicklung von BAA-bedingten Symptomen: Überweisung zum „vascular consultant“ hinsichtlich Angemessenheit einer elektiven Operation</p>
MASS	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Die Einladung der Männer aus der Screeninggruppe erfolgte schriftlich durch den Hausarzt. Die Einladung enthielt eine Informationsbroschüre und einen Fragebogen. Es wurde eine schriftliche Erinnerung an alle Männer geschickt, welche zunächst an der Untersuchung nicht teilnahmen.</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung:</b> Der maximale diagonale Durchmesser der Aorta in der Querebene und der maximale anteriorposteriore Durchmesser in der Längsebene wurden mit einem Bauchzirkel gemessen. Der größte Durchmesser dieser beiden Messungen wurde als maximaler Aortendurchmesser für jeden Menschen erfasst. Die Untersuchung wurde von einem Team bestehend aus einem „ultrasonographer“, einer Krankenschwester und einem Begleiter durchgeführt.</p> <p><b>Untersuchungsstrategie:</b> Diagnose eines BAA: Durchmesser <math>\geq 3</math> cm bei Untersuchung Bei Durchmesser 3,0 bis 4,4 cm: jährliche wiederholte Ultraschalluntersuchung Bei Durchmesser 4,5 bis 5,4 cm: wiederholte Ultraschalluntersuchung im 3-Monats-Intervall Bei Durchmesser <math>\geq 5,5</math> cm, Wachstum von <math>\geq 1</math> cm innerhalb eines Jahres oder Entwicklung von BAA-spezifischen Symptomen: Überweisung zum „vascular consultant“ hinsichtlich Angemessenheit der Operation</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Screeningstrategie (Fortsetzung)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Viborg	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Die Rekrutierung erfolgte durch eine schriftliche Einladung der Screeninggruppe, in der die Inhalte der Studie beschrieben wurde.</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung:</b> Die infrarenale Aorta wurde zuerst in ihrer vollständigen Länge anteroposterior visualisiert. Ihre maximalen anteroposterioren (AP) und transversalen (T = quer) Durchmesser wurden gemessen. In Abwesenheit eines BAA oder einer fokalen Dilatation wurden die Messungen knapp oberhalb der Bifurkation durchgeführt. Dann wurde die Aorta proximal bis zur linken Nierenvene untersucht, wo AP und T gemessen wurden. Wenn die Vene nicht sichtbar war, wurden die Messungen so proximal wie möglich durchgeführt.</p> <p>Die Untersuchung wurde von einem Arzt und einer Krankenschwester, welche ein spezielles Ultraschalltraining hatte, durchgeführt.</p> <p><b>Untersuchungsstrategie:</b> Diagnose eines BAA: Durchmesser <math>\geq 3</math> cm bei einmaliger Untersuchung Bei Durchmesser 2,5 bis 2,9 cm: Ultraschalluntersuchung nach 5 Jahren Bei Durchmesser 3 bis 4,9 cm: jährliche wiederholte Ultraschalluntersuchung Bei Durchmesser <math>\geq 5</math> cm: Überweisung zum Gefäßchirurgen</p>
Western Australia	<p><b>Einladungsverfahren:</b> Die Rekrutierung erfolgte durch eine schriftliche Einladung der Screeninggruppe, in der die Inhalte der Studie beschrieben und ein Untersuchungsdatum genannt wurde. Es wurde eine schriftliche Erinnerung an alle Männer geschickt, welche zunächst an der Untersuchung nicht teilnahmen.</p> <p><b>Informationen zur Durchführung der Untersuchung:</b> In den 5 Screeningambulanzen wurde der größte Quer- und anteroposteriore Durchmesser gemessen.</p> <p><b>Untersuchungsstrategie<sup>a</sup>:</b> Diagnose eines BAA: Durchmesser <math>\geq 3</math> cm bei Untersuchung Bei Durchmesser <math>&lt; 2</math> cm (normale Aorta): keine weiteren Untersuchungen Bei Durchmesser 2,0 bis 2,9 cm (mögliches BAA): wiederholte Ultraschalluntersuchung nach 2 Jahren Bei Durchmesser 3,0 bis 3,9 cm (kleines BAA): wiederholte Untersuchung nach 1 Jahr Bei Durchmesser 4,0 bis 4,9 cm (signifikantes BAA): wiederholte Untersuchung, um die Diagnose zu bestätigen, und im Anschluss wiederholte Untersuchung nach 6 Monaten oder Überweisung zum Gefäßchirurgen Bei Durchmesser <math>&gt; 5</math> cm (signifikantes BAA) gefäßchirurgische Behandlung empfehlen</p>
<p>a: Die Screeningstrategie stammt aus [44] und wurde hier als Empfehlung beschrieben. Es wurde beschrieben, dass jeder Studienteilnehmer einen Brief mit dem Resultat der Ultraschalluntersuchung für den Hausarzt bekam. Dieser Brief enthielt die in dieser Tabelle beschriebene Screeningempfehlung. In der Hauptpublikation sowie im Erratum [46,47] werden keine genaueren Angaben zur Screeningstrategie beschrieben. Ganz im Gegenteil: Es wurde gesagt, dass die weitere Behandlung dem behandelnden Arzt überlassen blieb. Es wurden keine Versuche unternommen, das klinische Management zu beeinflussen. BAA: Bauchaortenaneurysma</p>	

### A-3.1.7 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung <sup>a</sup>		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Chichester	ja	ja	nein	nein	ja	ja <sup>b</sup>	niedrig
MASS	ja	unklar <sup>c</sup>	nein	nein	ja	ja <sup>d</sup>	niedrig
Viborg	ja	unklar <sup>c</sup>	nein	nein	ja	ja <sup>e</sup>	niedrig
Western Australia	ja	unklar <sup>c</sup>	nein	nein	nein <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>	hoch

a: Eine Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person erfolgte in keiner Studie. Gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Behandelnden verzerrt sein – unabhängig davon, ob es möglich war, die Patienten und Behandelnden zu verblinden. Ob dies der Fall ist, hängt vom untersuchten Endpunkt ab und wird daher auf Endpunktebene bewertet. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt.

b: Unterschied in der Anzahl randomisierter Männer zwischen der Publikation [28] und den nachfolgenden Publikationen [25,27,30]. Darüber hinaus Unterschied in der Anzahl gescreenter Männer zwischen der Publikation [28] und den nachfolgenden Publikationen [25,27,30]. Es wurde von keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials ausgegangen.

c: Aufgrund des Randomisierungsprozesses wurde von keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials ausgegangen.

d: Unterschied in der Anzahl randomisierter Patienten zwischen der ersten Publikation [31] und den nachfolgenden [32,35,36]. Darüber hinaus Unterschied in der Anzahl gescreenter Männer zwischen der ersten Publikation [31] und den nachfolgenden [32,35,36]. Es wurde von keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials ausgegangen.

e: Trotz mehrerer genannter Endpunkte wurde kein Endpunkt aufgrund fehlender Fallzahlplanung als primär bezeichnet. Dadurch ist ein Einfluss auf die Ergebnisinterpretation möglich. Unterschied in der Anzahl randomisierter Patienten zwischen der ersten Publikation [38] und den nachfolgenden [40-43]. Darüber hinaus bestand ein Unterschied in der Anzahl gescreenter Männer zwischen der ersten Publikation [38] und den nachfolgenden [40-43]. In der Publikation [38] werden ausschließlich krankenhausbasierte Daten verwendet. Es wurde von keiner relevanten Erhöhung des Verzerrungspotenzials ausgegangen.

f: Lebensqualität wurde als Endpunkt angegeben, jedoch fehlen jegliche Auswertungen.

g: Es besteht ein ungeklärter Unterschied in der Anzahl randomisierter und zum Screening eingeladenen Patienten zwischen [47] und [44], der in dieser Studie > 5 % ist.

## A-3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

### A-3.2.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

**A-3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MASS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Viborg	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Western Australia	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
<p>a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: intention to treat</p>						

**A-3.2.1.3 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammen- hangsmaß [95 %- KI]	p- Wert
<b>Chichester</b>						
3,9 Jahre, MW – Männer	3205	532 (16,6)	3228	508 (15,7)	k. A.	k. A.
3,9 Jahre, MW – Frauen	4682	503 (10,7)	4660	476 (10,2)	k. A.	k. A.
15 Jahre, MW – Männer	2995	2036 (68,0)	3045	2067(67,9)	HR 1,01 [0,95; 1,07]	k. A.
<b>MASS</b>						
4,1 Jahre, MW – Männer	33 839	3750 (11,1)	33 961	3855 (11,4)	HR 0,97 [0,93; 1,02]	k. A.
7,1 Jahre, MW – Männer	33 883	6882 (20,3)	33 887	7119 (21,0)	HR 0,96 [0,93; 1,00]	k. A.
10,1 Jahre, MW – Männer	33 883	10274 (30,3)	33 887	10 481 (30,9)	HR 0,97 [0,95; 1,00]	k. A.
13,1 Jahre, MW – Männer	33 883	13 858 (40,9)	33 887	14 134 (41,7)	HR 0,97 [0,95; 0,99]	k. A.
<b>Viborg</b>						
52 Monate, MW – Männer	6333	939 (14,8)	6306	1019 (16,2)	HR 0,92 [0,84; 1,00]	0,053
5,9 Jahre, MW – Männer	6333	1376 (21,7)	6306	1452 (23,0)	k. A.	k. A.
9,6 Jahre, Median – Männer	6333	2184 (34,5)	6306	2234 (35,4)	HR 0,97 [0,91; 1,03]	k. A.
13,0 Jahre, Median – Männer	6333	2931 (46,3)	6306	2964 (47,0)	HR 0,98 [0,93; 1,03]	k. A.
<b>Western Australia</b>						
42 Monate Median – Männer	20 500	3380 (16,5)	20 500	3719 (18,1)	k. A.	k. A.
a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

### Meta-Analysen zur Gesamtmortalität

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Männer, anschließend die für Frauen präsentiert.

Abbildung 3 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt Gesamtmortalität nach 4 bis 5 Jahren für Männer, getrennt nach qualitativer Ergebnissicherheit.

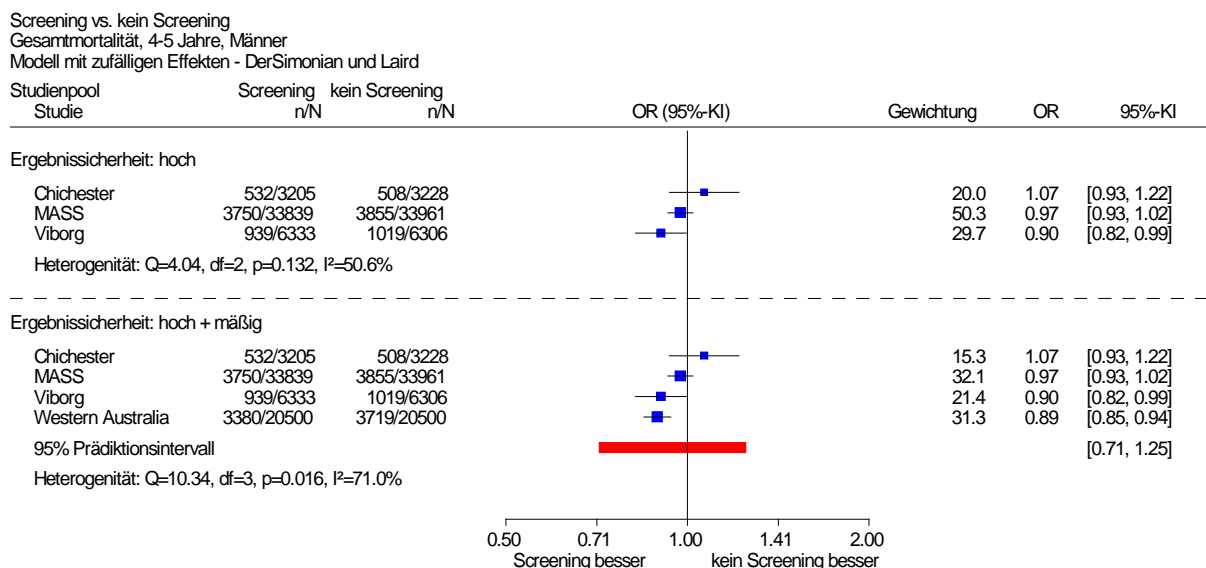


Abbildung 3: Gesamtmortalität, Männer, 4 bis 5 Jahre

Die metaanalytische Zusammenfassung aller Studien zeigt bedeutsame Heterogenität. Diese bleibt auch bei Beschränkung auf Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit erhalten, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist.

In der Gesamtbetrachtung aller 4 Studien zeigt sich, dass die Effekte nicht deutlich gleichgerichtet sind. Dabei zeigen die Effektschätzer von 3 Studien in dieselbe Richtung. Das Gesamtgewicht dieser 3 Studien ist  $\geq 80\%$  und 2 Studien haben einen statistisch signifikanten Effekt. Ferner überdeckt das Prädiktionsintervall den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der Intervention haben können. Bei Beschränkung auf die Einzelergebnisse aus den 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigen sich keine gleichgerichteten Effekte.

#### **Sensitivitätsanalyse für die Western-Australia-Studie (Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre)**

In der Western-Australia-Studie wurden neben den unadjustierten auch altersadjustierte Ergebnisse zur Gesamtmortalität berichtet und im vorliegenden Bericht zusätzlich dargestellt.

In Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 wurden die altersstandardisierten Raten berücksichtigt. Es wurden die Raten verwendet, die in der Studie für den Zeitraum nach Beginn des Screenings dargestellt wurden. Personen, die nach Randomisierung und vor Beginn des Screenings verstorben sind, wurden bei den in der Publikation präsentierten altersstandardisierten Raten nicht berücksichtigt. Für die Sensitivitätsanalysen wurden, im Sinne

einer ITT-Auswertung, diese zusätzlich in die Auswertung aufgenommen. Unter dieser Berücksichtigung der zwischen Randomisierung und Beginn des Screenings verstorbenen Männer wurden Meta-Analysen für 3 Szenarien berechnet, die neben dem berichteten Punktschätzer auch die Konfidenzintervallgrenzen in einem Best-Case- und Worst-Case-Szenarium berücksichtigen:

Insgesamt zeigt die Sensitivitätsanalyse widersprüchliche Ergebnisse je nach Verwendung adjustierter oder unadjustierter Daten, sodass die Analyse nicht zur Auswertung herangezogen werden kann.

Aufgrund der statistisch heterogenen Datenlage in der unadjustierten Analyse wird kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

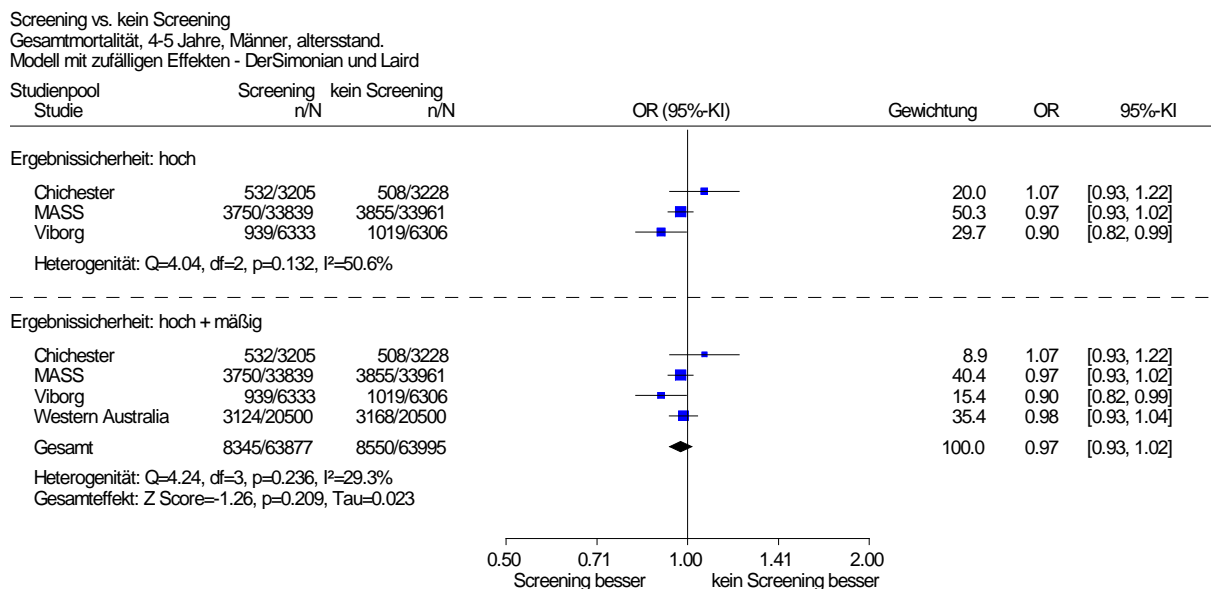


Abbildung 4: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Punktschätzer der altersstandardisierten Raten

Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität, 4-5 Jahre, Männer, worst case

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

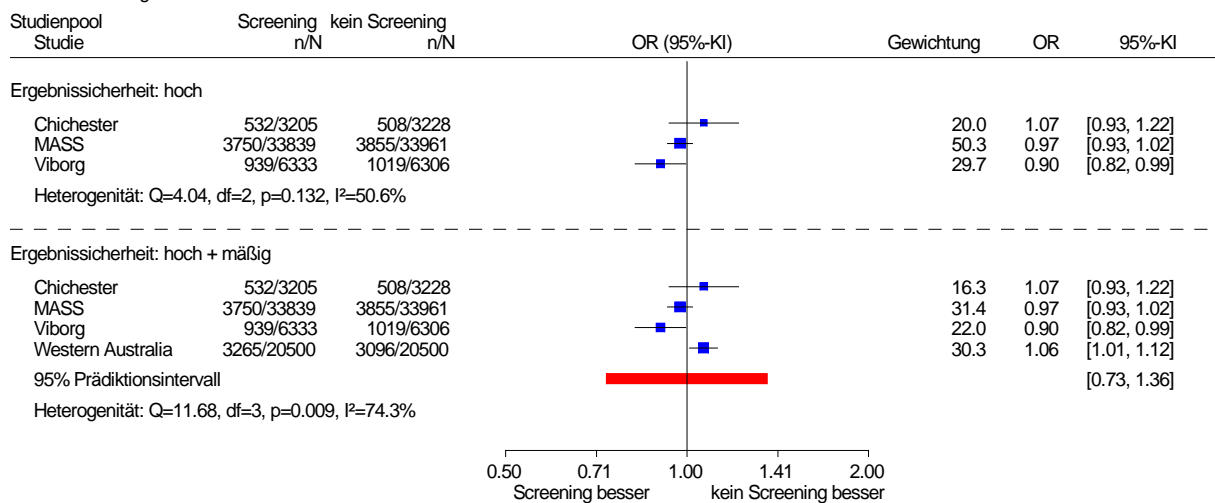


Abbildung 5: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Worst-Case-Analyse unter Berücksichtigung der altersstandardisierten Raten

Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität, 4-5 Jahre, Männer, best case

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

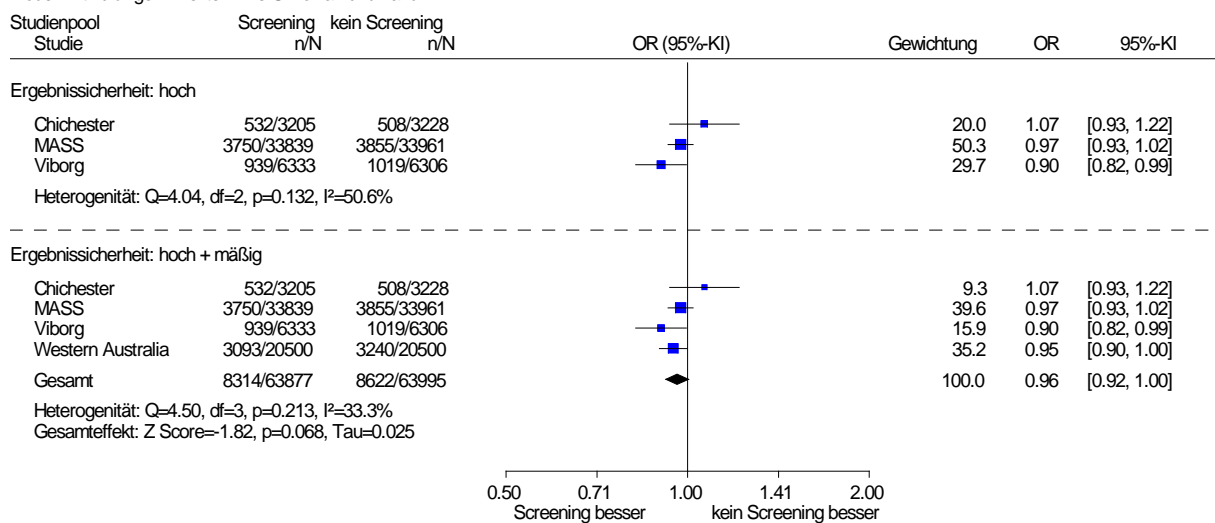


Abbildung 6: Gesamtmortalität, Männer 4 bis 5 Jahre: Best-Case-Analyse unter Berücksichtigung der altersstandardisierten Raten

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse zur Gesamtmortalität getrennt nach Geschlecht zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre. Die Ergebnisse für Männer wurden bereits auch in Abbildung 3 präsentiert. Für Frauen wurden Ergebnisse lediglich in der Studie Chichester berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für Frauen ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings.



Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität, 4-5 Jahre, nach Geschlecht

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

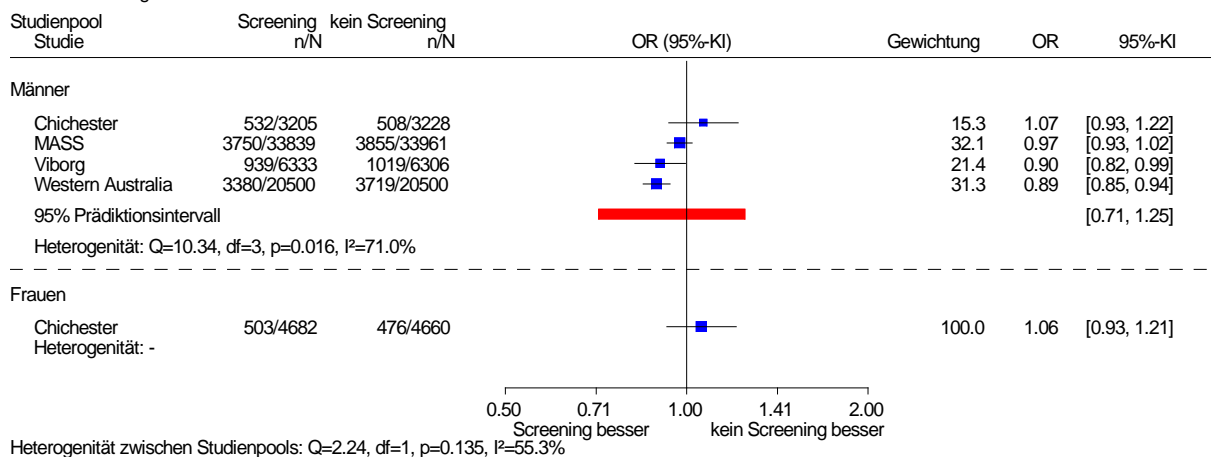


Abbildung 7: Gesamtmortalität, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre

Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die Ergebnisse für Männer zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre. Hier lagen Ergebnisse aus 2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit für den Zeitpunkt nach 10 Jahren und aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 13 bis 15 Jahre vor. Für beide Auswertungszeitpunkte zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt. Für beide Auswertungszeitpunkte wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet. Für Frauen lagen zu diesen Zeitpunkten keine Daten vor.

Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität, 10 Jahre, Männer

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

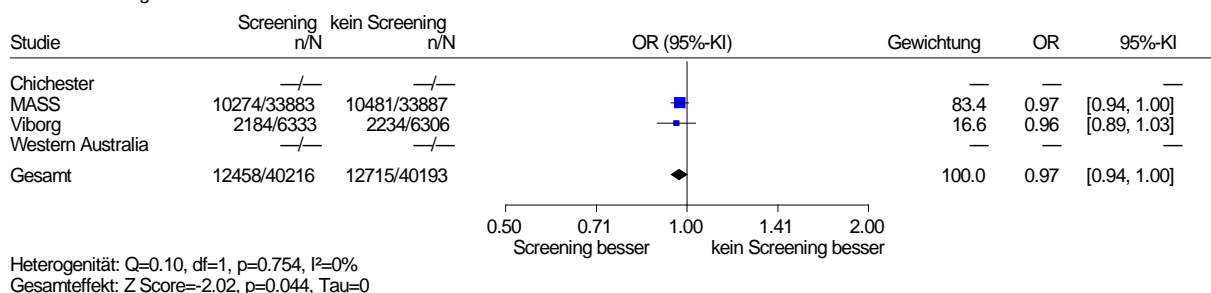
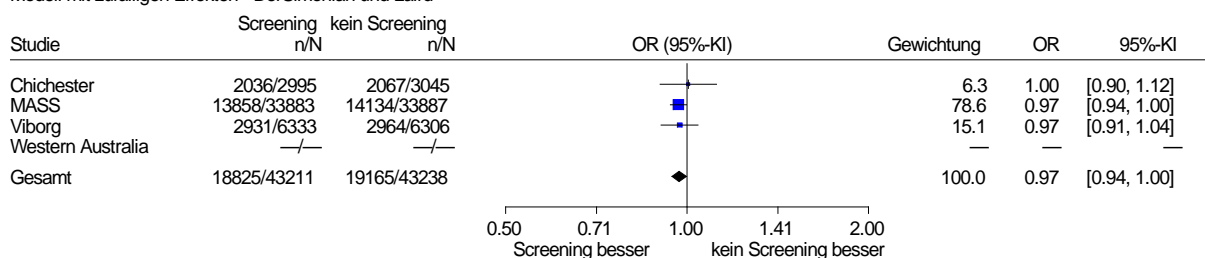


Abbildung 8: Gesamtmortalität, Männer, 10 Jahre

Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität, 13-15 Jahre, Männer

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.44$ ,  $df=2$ ,  $p=0.803$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.19,  $p=0.028$ ,  $\tau=0$

Abbildung 9: Gesamtmortalität, Männer, 13 bis 15 Jahre

### A-3.2.2 BAA-bedingte Mortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A-3.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BAA-bedingte Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
MASS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Viborg	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Western Australia	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
ITT: intention to treat

**A-3.2.2.2 Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität**

Tabelle 17: Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammenhangs- maß [95 %-KI]	p-Wert
<b>Chichester</b>						
3,9 Jahre, MW – Männer	3205	10 (0,3)	3228	17 (0,5)	k. A.	k. A.
1 Jahr, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	2 (0,1)	3058	3 (0,1)	k. A.	k. A.
2 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	3 (0,1)	3058	3 (0,1)	k. A.	k. A.
3 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	6 (0,2)	3058	7 (0,2)	k. A.	k. A.
4 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	7 (0,2)	3058	15 (0,5)	k. A.	k. A.
5 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	12 (0,4)	3058	21 (0,7)	RRR 0,42 [-0,18; 0,72]	k. A.
6 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	16 (0,5)	3058	23 (0,8)	k. A.	k. A.
7 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	18 (0,6)	3058	24 (0,8)	k. A.	k. A.
8 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	22 (0,7)	3058	28 (0,9)	k. A.	k. A.
9 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	24 (0,8)	3058	30 (1,0)	k. A.	k. A.
10 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	24 (0,8)	3058	31 (1,0)	RR 0,79 [0,5; 1,4]	NS <sup>c</sup>
15 Jahre, Median – Männer	2995	47 (1,6)	3045	54 (1,8)	HR 0,89 [0,60; 1,32]	k. A.
<b>MASS</b>						
4 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	33 839	58 (0,2)	33 961	105 (0,3)	HR 0,58 [0,42; 0,78]	k. A.
4,1 Jahre, MW – Männer	33 839	65 (0,2)	33 961	113 (0,3)	HR 0,58 [0,42; 0,78] <sup>d</sup>	< 0,001
7,1 Jahre, MW – Männer	33 883	105 (0,3)	33 887	196 (0,6)	HR 0,53 [0,42; 0,68]	k. A.
10,1 Jahre, MW – Männer	33 883	155 (0,5)	33 887	296 (0,9)	HR 0,52 [0,43; 0,63]	k. A.
13,1 Jahre, MW – Männer	33 883	224 (0,7)	33 887	381 (1,1)	HR 0,58 [0,49; 0,69]	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zur BAA-bedingten Mortalität (Fortsetzung)

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammenhangs- maß [95 %-KI]	p-Wert
<b>Viborg</b>						
52 Monate, MW – Männer	6333	9 (0,1)	6306	27 (0,4)	HR 0,33 [0,16; 0,71]	0,003
5,9 Jahre, MW – Männer	6333	9 (0,1)	6306	39 (0,6)	k. A.	k. A.
9,6 Jahre, Median – Männer	6333	14 (0,2)	6306	51 (0,8)	HR 0,27 [0,15; 0,49]	< 0,001
13,0 Jahre, MW – Männer	6333	19 (0,3)	6306	55 (0,9)	HR 0,34 [0,20; 0,57]	k. A.
<b>Western Australia</b>						
43 Monate, Median – Männer	20 500	31 (0,2)	20 500	37 (0,2)	RR 0,85 [0,53; 1,36]	k. A.
a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b: Unklar, ob Mittelwert, Median oder Maximalwert c: Widersprüchliche Angaben in [27] d: In der Publikation [31] wird eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der Todesursachen präsentiert: 62 (Ereignisse in Interventionsgruppe) versus 111 (Ereignisse in Kontrollgruppe) => HR 0,62 [0,43;0,88] HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NS: nicht signifikant ; RR: relatives Risiko; RRR: relative Risikoreduktion						

### Meta-Analysen zur BAA-bedingten Mortalität

Alle 4 Studien berichteten Ergebnisse für Männer. Für Frauen lagen keine Ergebnisse vor. Abbildung 10 zeigt die Meta-Analyse zur BAA-bedingten Mortalität für Männer zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die metaanalytische Zusammenfassung der 3 Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Effekt für Männer. Für den genannten Auswertungspunkt wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

Screening vs. kein Screening

BAA-bedingte Mortalität, 4-5 Jahre, Männer

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

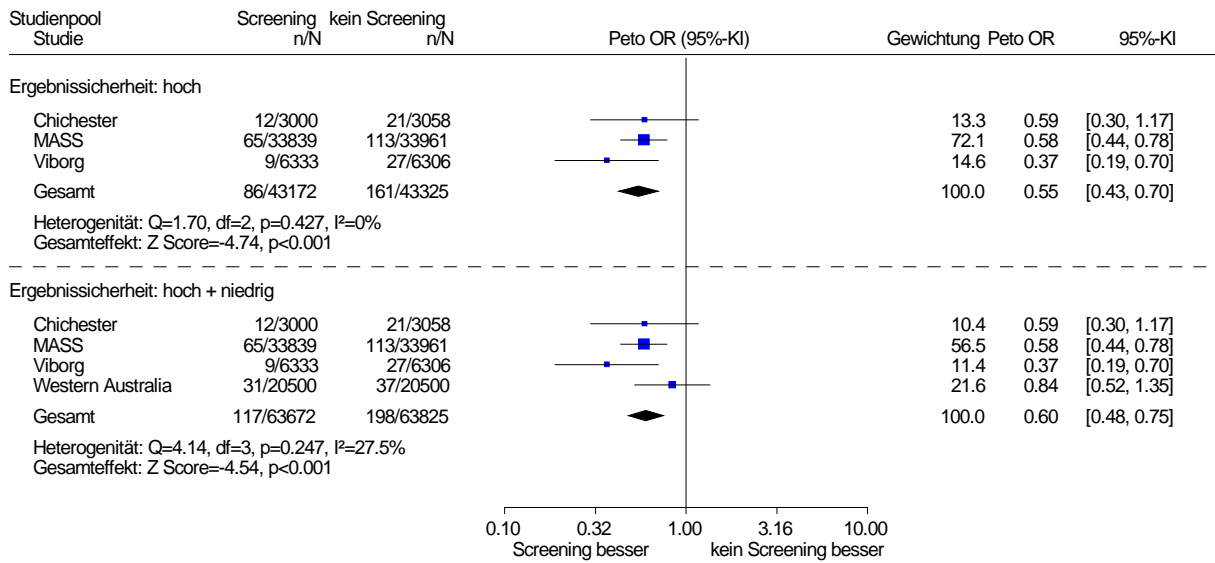


Abbildung 10: BAA-bedingte Mortalität, 4 bis 5 Jahre, Männer

Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Meta-Analysen für Männer zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Es waren keine weiteren Faktoren identifizierbar, die die Heterogenität erklären konnten. Allerdings zeigt sich bei Anwendung der Verschiebungsprüfung ein statistisch signifikanter Effekt für beide Auswertungszeitpunkte. (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14). Es wird ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer für beide Zeitpunkte abgeleitet.

Screening vs. kein Screening

BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio (zur Darstellung der Gewichte)

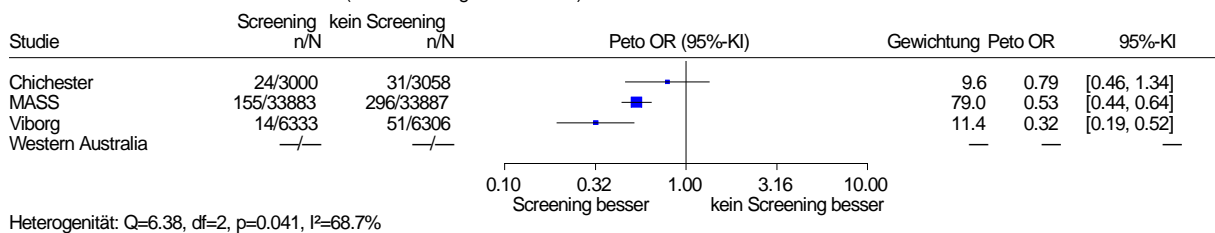


Abbildung 11: BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer

Screening vs. kein Screening  
BAA-bedingte Mortalität, 13-15 Jahre, Männer  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio (zur Darstellung der Gewichte)

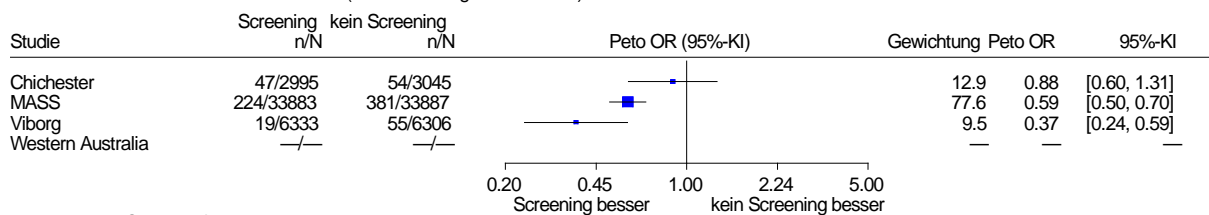


Abbildung 12: BAA-bedingte Mortalität, 13 bis 15 Jahre, Männer

Screening vs. kein Screening  
BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

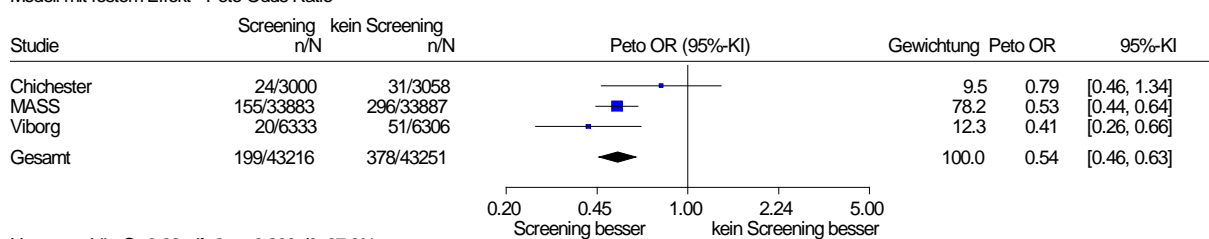


Abbildung 13: BAA-bedingte Mortalität, 10 Jahre, Männer, Verschiebungsprüfung

Screening vs. kein Screening - B3  
BAA-bedingte Mortalität, 13-15 Jahre, Männer  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

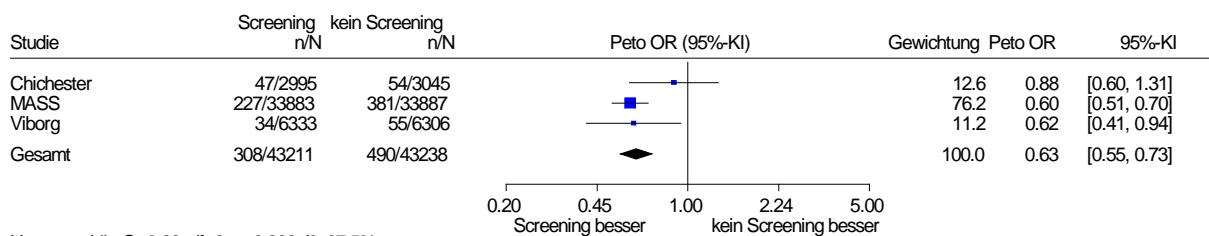


Abbildung 14: BAA-bedingte Mortalität, 13 bis 15 Jahre, Männer, Verschiebungsprüfung

### Subgruppenanalysen (Alter) zur BAA-bedingten Mortalität

Für eine Subgruppenanalyse zum Alter lagen Daten aus 3 Studien vor. Die Daten beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt BAA-bedingte Mortalität und liegen nur für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre vor: 2 der 4 Studien (MASS und Viborg) schlossen allein Männer < 75 Jahre ein. Aus der Western-Australia-Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit konnten neben den Daten zu Männern < 75 Jahre auch Daten zu Männern  $\geq 75$  Jahre extrahiert werden. Aus der Chichester-Studie, bei der neben Männern < 75 Jahre auch Männer  $\geq 75$  Jahre untersucht wurden, lagen keine Subgruppendaten diesbezüglich vor. Der Anteil der  $\geq 75$ -jährigen Männer lag in der Chichester-Studie bei ca. 29 %. Damit konnte diese Studie nicht für die Subgruppenanalyse verwendet werden.

In Abbildung 15 wird die Subgruppenanalyse nach Alter zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre bei Männern dargestellt. Der Interaktionstest gab einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter, sodass die Männer < 75 Jahre und Männer ≥ 75 Jahre separat betrachtet wurden.

Für Männer < 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt. Daher wird für diese Subgruppe der Männer < 75 Jahre analog zur Gesamtgruppe ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet. Für die Subgruppe der Männer ≥ 75 Jahre zeigt sich auf Basis einer Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Punktschätzer der Subgruppe der ≥ 75-Jährigen liegt auf derselben Seite wie der Punktschätzer in der Population der Männer unabhängig vom Alter. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation wird die Aussagekraft für die Subgruppe der ≥ 75-Jährigen herabgestuft und ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten des Screenings abgeleitet.

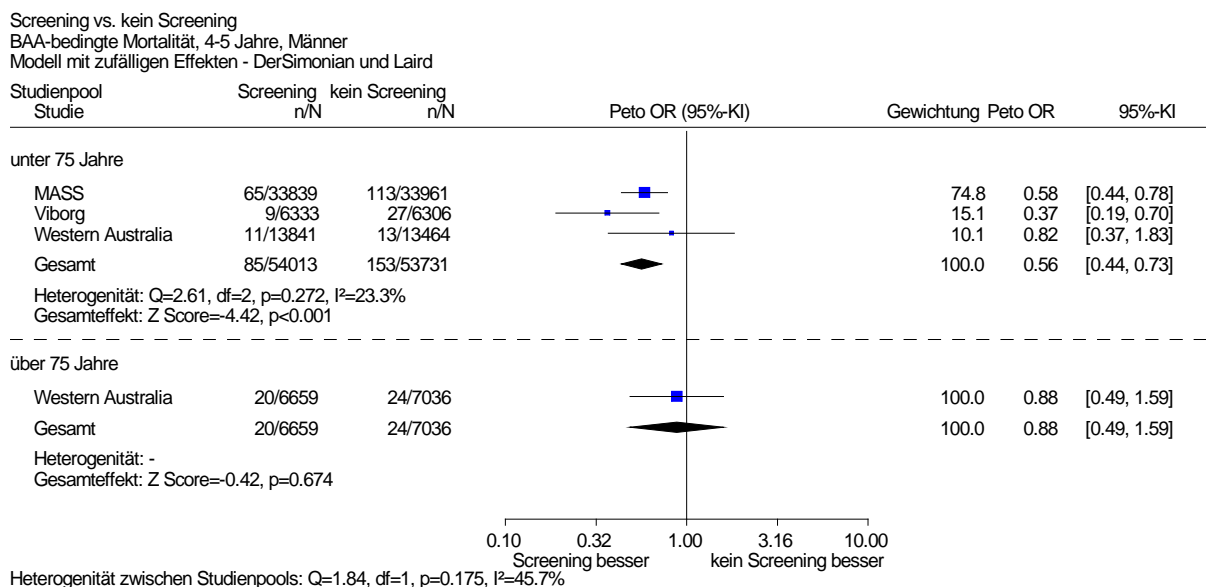


Abbildung 15: BAA-bedingte Mortalität, 4 bis 5 Jahre, Männer, nach Subgruppen Alter

### Subgruppenanalysen (Risikogruppen) zur BAA-bedingten Mortalität

In der Viborg-Studie wurden zum Auswertungszeitpunkt 5,9 Jahre und zum Auswertungszeitpunkt 13,0 Jahre Subgruppenanalysen durchgeführt zu den Risikofaktoren: Hypertonie, Myokardinfarkt, chronische obstruktive Lungenkrankheit, ischämische Herzkrankheit (exklusive Myokardinfarkt), periphere arterielle Verschlusskrankheit und Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke. Für keinen dieser Risikofaktoren zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

### A-3.2.3 Morbidität

#### A-3.2.3.1 Ruptur-Häufigkeit

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

##### A-3.2.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Ruptur-Häufigkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
MASS	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Viborg	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Western Australia	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
ITT: intention to treat



**A-3.2.3.1.3 Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit**

Tabelle 19: Ergebnisse zur Ruptur-Häufigkeit

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammenhangs- maß [95 %-KI]	p-Wert
<b>Chichester</b>						
5 Jahre, MW – Männer	3205	9 (0,3)	3228	20 (0,6)	k. A.	0,03
5 Jahre, MW – Frauen	4682	4 <sup>b</sup> (0,1)	4660	3 <sup>c</sup> (0,1)	k. A.	k. A.
10 Jahre, ? <sup>d</sup> – Frauen	4682	14 (0,3)	4660	9 (0,2)	k. A.	k. A.
15 Jahre, Median – Männer	2995	54 (1,8)	3045	63 (2,1)	HR 0,88 [0,61; 1,26]	k. A.
<b>MASS</b>						
4,1 Jahre, MW – Männer	33 839	82 (0,2)	33 961	140 (0,4)	HR 0,59 [0,45; 0,77]	< 0,001
7,1 Jahre, MW – Männer	33 883	135 (0,4)	33 887	257 (0,8)	HR 0,52 [0,42; 0,64]	k. A.
10,1 Jahre, MW –Männer	33 883	197 (0,6)	33 887	374 (1,1)	HR 0,52 [0,44; 0,62]	k. A.
13,1 Jahre, MW – Männer	33 883	273 (0,8)	33 887	476 (1,4)	HR 0,57 [0,49; 0,66]	k. A.
<b>Viborg</b>						
52 Monate, MW – Männer	6333	8 (0,1)	6306	29 (0,5)	RR 0,27 [0,13; 0,60]	0,001
13,0 Jahre, MW – Männer	6333	16 (0,3)	6306	36 (0,6)	HR 0,44 [0,24; 0,79]	k. A.
<b>Western Australia</b>						
43 Monate, Median – Männer	20 500	35 (0,2)	20 500	38 (0,2)	k. A.	k. A.
a: Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.						
b: Widersprüchliche Werte: In Publikation [28] wird folgender Wert berichtet: n = 3						
c: Widersprüchliche Werte: In Publikation [28] wird folgender Wert berichtet: n = 2						
d: Unklar, ob Mittel, Median oder Maximal						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko						

**Meta-Analysen zur Ruptur-Häufigkeit**

Abbildung 16 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt Ruptur-Häufigkeit für Männer zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer

Ergebnissicherheit und 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Für Männer zeigt die metaanalytische Zusammenfassung aller 4 Studien bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Bei ausschließlicher Betrachtung der Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für Männer. Für Männer wird daher für den genannten Auswertungszeitpunkt ein Beleg für einen Effekt abgeleitet.

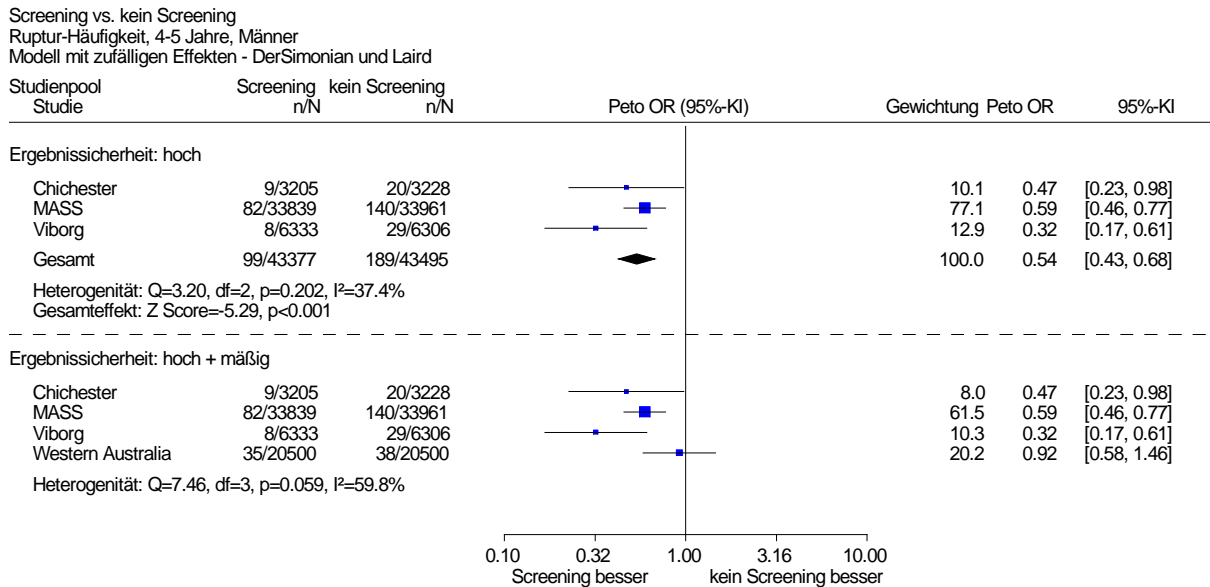


Abbildung 16: Ruptur-Häufigkeit, Männer, 4 bis 5 Jahre

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse getrennt nach Geschlecht. Die Ergebnisse für Männer wurden bereits auch in Abbildung 16 dargestellt. Für Frauen zeigt sich auf Basis von 1 Studie kein statistisch signifikanter Effekt zum genannten Endpunkt. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

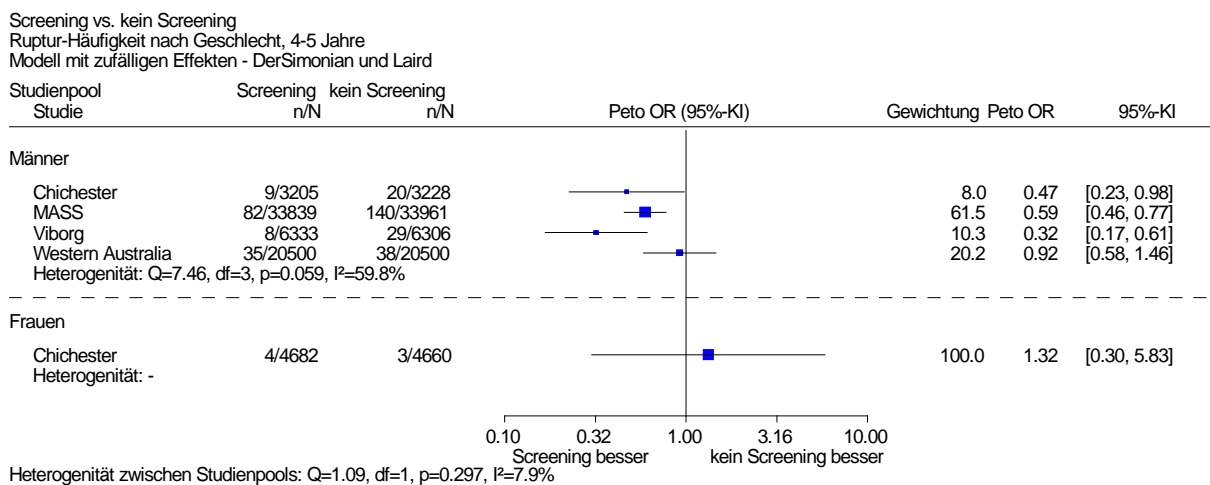


Abbildung 17: Ruptur-Häufigkeit nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse getrennt nach Geschlecht zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre. Auf Basis von jeweils 1 Studie zeigt sich für Männer ein statistisch signifikanter Effekt, für Frauen zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Männer. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings.

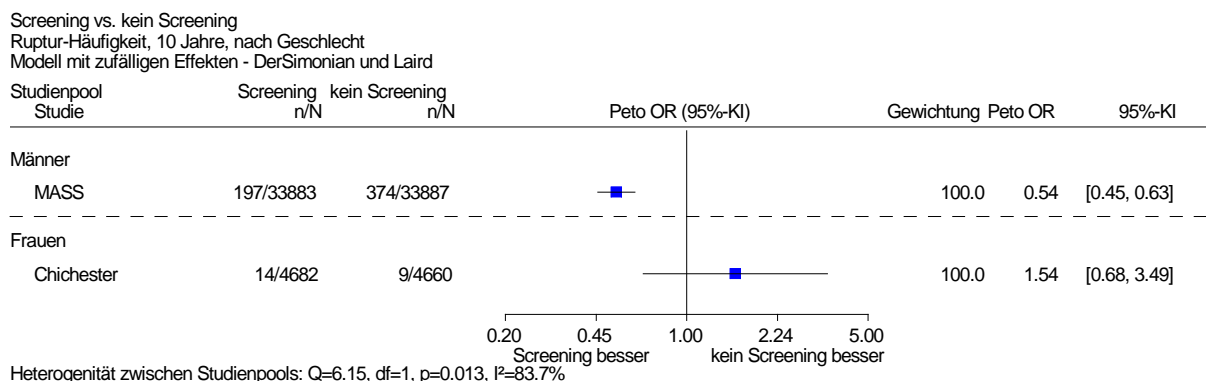


Abbildung 18: Ruptur-Häufigkeit nach Geschlecht, 10 Jahre

Abbildung 19 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt Ruptur-Häufigkeit für Männer zum Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Ergebnisse zeigen bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Es waren keine Faktoren identifizierbar, die die Heterogenität erklären konnten. Die Anwendung der Verschiebungsprüfung zeigte einen statistisch signifikanten Effekt (siehe Abbildung 20). Aufgrund dessen wird ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet. Für Frauen wurden zum Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre keine Ergebnisse berichtet.

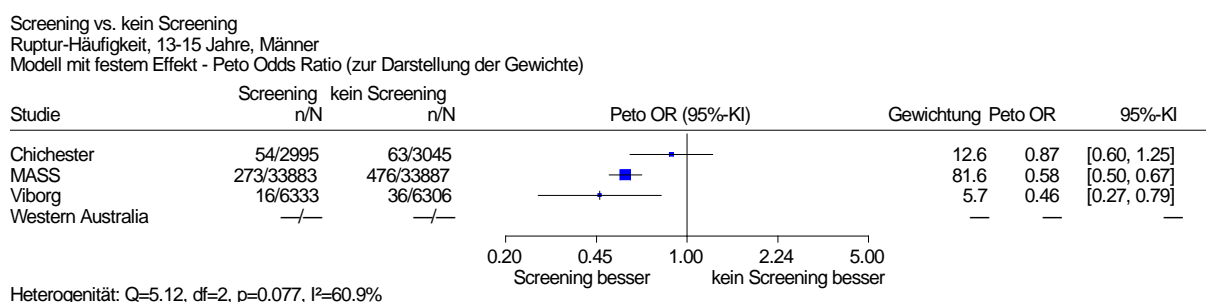


Abbildung 19: Ruptur-Häufigkeit, Männer, 13 bis 15 Jahre

Screening vs. kein Screening - C6  
Ruptur-Häufigkeit, 13-15 Jahre, Männer  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

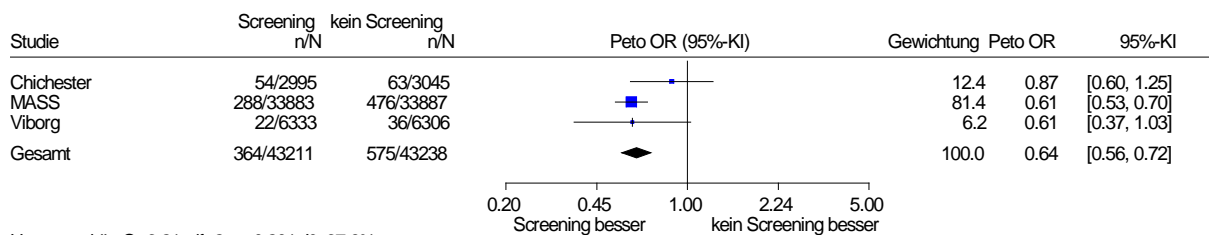


Abbildung 20: Ruptur-Häufigkeit, Männer 13 bis 15 Jahre (Verschiebungsprüfung)

### A-3.2.3.2 Notfalloperationen

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Notfalloperationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A-3.2.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Notfalloperationen

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Notfalloperationen

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
MASS	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Viborg	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Western Australia	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

**A-3.2.3.2.2 Ergebnisse zu Notfalloperationen**

Tabelle 21: Ergebnisse zu Notfalloperationen

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammenhangs- maß [95 %-KI]	p-Wert
<b>Chichester</b>						
5 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3205	3 (0,1)	3228	5 (0,2)	k. A.	k. A.
5 Jahre, ? <sup>b</sup> – Frauen	4682	1 (0,0)	4660	1 (0,0)	k. A.	k. A.
10 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	6 (0,2)	3058	13 (0,4)	k. A.	k. A.
15 Jahre, Median – Männer	2995	16 (0,5)	3045	21 (0,7)	k. A.	k. A.
<b>MASS</b>						
4 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	33 839	23 (0,1)	33 961	53 (0,2)	k. A.	k. A.
4,1 Jahre, MW – Männer	33 839	27 (0,1)	33 961	54 (0,2)	k. A.	k. A.
7,1 Jahre, MW – Männer	33 883	45 (0,1)	33 887	111 (0,3)	k. A.	k. A.
10,1 Jahre, MW – Männer	33 883	62 (0,2)	33 887	141 (0,4)	k. A.	k. A.
13,1 Jahre, MW – Männer	33 883	80 (0,2)	33 887	166 (0,5)	k. A.	k. A.
<b>Viborg</b>						
52 Monate, MW – Männer	6333	5 (0,1)	6306	20 (0,3)	RR 0,25 [0,09; 0,66]	0,002
9,6 Jahre, Median – Männer	6333	13 (0,2)	6306	40 (0,6)	RR 0,32 [0,17; 0,60]	< 0,001
13,0 Jahre, MW – Männer	6333	20 (0,3)	6306	44 (0,7)	k. A.	k. A.
<b>Western Australia</b>						
43 Monate, Median – Männer	20 500	11 (0,1)	20 500	10 (0,0)	k. A.	k. A.
a: Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b: unklar, ob Mittel, Median oder Maximal. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko						

### Meta-Analysen zu Notfalloperationen

Abbildung 21 zeigt die Meta-Analyse zu den Notfalloperationen für Männer zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre. Es lagen Ergebnisse aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Insgesamt zeigt sich in der Meta-Analyse bedeutsame Heterogenität. Bei ausschließlicher Betrachtung der 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für Männer. Für den genannten Auswertungszeitpunkt wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für Männer abgeleitet.

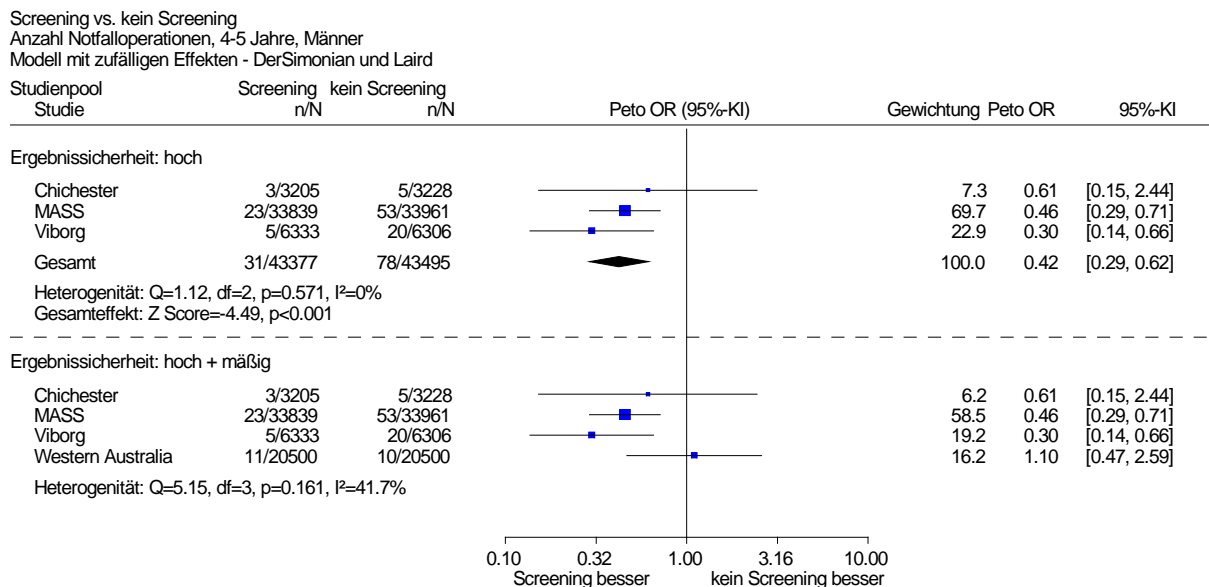


Abbildung 21: Anzahl Notfalloperationen, Männer, 4 bis 5 Jahre

Die folgende Abbildung 22 zeigt die Ergebnisse getrennt nach Geschlecht. Die Ergebnisse für Männer wurden bereits auch in Abbildung 21 präsentiert. Für Frauen zeigt sich auf Basis von 1 Studie kein statistisch signifikanter Effekt zum genannten Endpunkt. Für Frauen ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings.

Screening vs. kein Screening

Anzahl Notoperationen nach Geschlecht, 4-5 Jahre

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

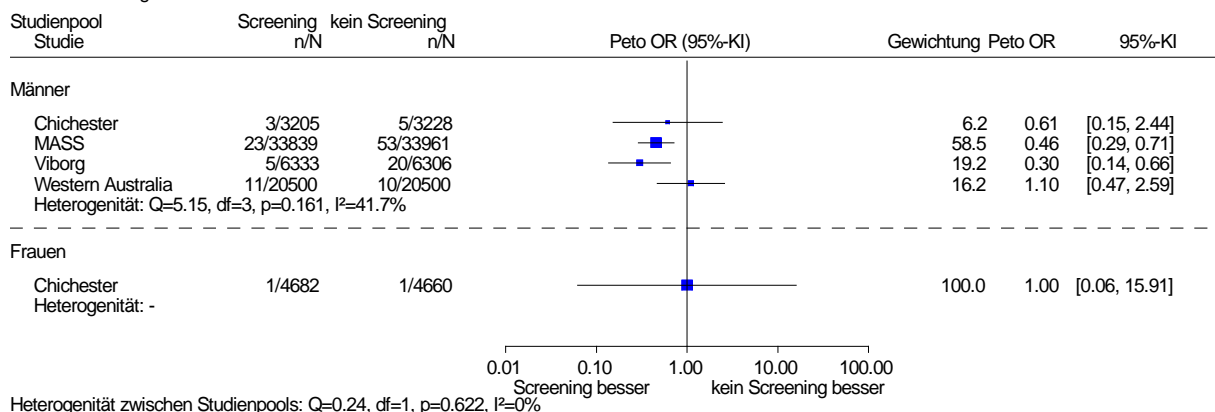


Abbildung 22: Anzahl Notfalloperationen, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre

Abbildung 23 und Abbildung 24 zeigen die Meta-Analysen zum Endpunkt Notfalloperationen für Männer zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre. Die Western-Australia-Studie lieferte zu beiden Auswertungszeitpunkten keine Ergebnisse. Auf Basis von 3 Studien, die alle eine hohe qualitative Ergebnissicherheit haben, zeigt sich in der meta-analytischen Zusammenfassung jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis. Für Männer wird daher ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Screenings für beide Auswertungszeitpunkte abgeleitet. Für Frauen liegen keine Daten für diese Auswertungszeitpunkte vor.

Screening vs. kein Screening

Anzahl Notfalloperationen, 10 Jahre, Männer

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

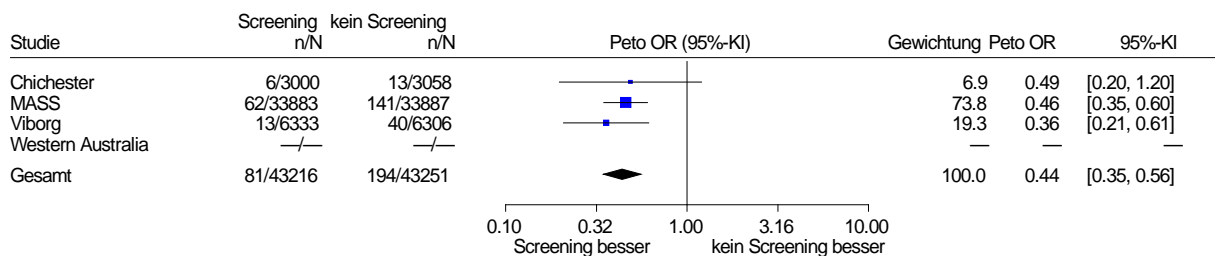


Abbildung 23: Anzahl Notfalloperationen, Männer, 10 Jahre

Screening vs. kein Screening  
Anzahl Notfalloperationen, 13-15 Jahre, Männer  
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

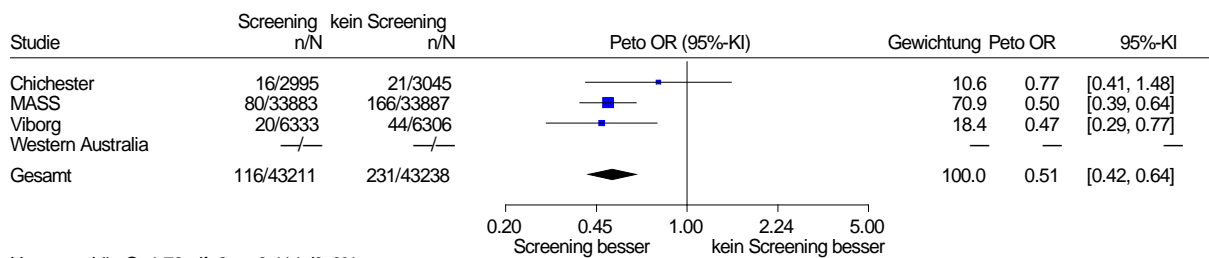


Abbildung 24: Anzahl Notfalloperationen, Männer, 13 bis 15 Jahre

### A-3.2.3.3 Elektive Eingriffe

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu elektiven Eingriffen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A-3.2.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: elektive Eingriffe

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	unklar	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
MASS	niedrig	unklar	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
Viborg	niedrig	unklar	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
Western Australia	hoch	unklar	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>b</sup>

a: Es finden sich keine Informationen, ob der behandelnde Arzt verblindet war. Dieses birgt eine besondere Verzerrungsmöglichkeit für diesen Endpunkt.  
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
ITT: intention to treat



**A-3.2.3.3.2 Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen**

Tabelle 23: Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Kennzahl / Geschlecht	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>a</sup>	Zusammen- hangsmaß [95 %-KI]	p-Wert
<b>Chichester</b>						
5 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3205	28 (0,9)	3228	5 (0,2)	k. A.	k. A.
5 Jahre, ? <sup>b</sup> – Frauen	4682	4 (0,1)	4660	2 (0,0)	k. A.	k. A.
10 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	3000	36 (1,2)	3058	17 (0,6)	k. A.	k. A.
15 Jahre, Median – Männer	2995	41 (1,4)	3045	19 (0,6)	k. A.	k. A.
<b>MASS</b>						
4 Jahre, ? <sup>b</sup> – Männer	33 839	307 (0,9)	33 961	85 (0,3)	k. A.	k. A.
4,1 Jahre, MW – Männer	33 839	322 (1,0)	33 961	92 (0,3)	k. A.	k. A.
7,1 Jahre, MW – Männer	33 883	450 (1,3)	33 887	156 (0,5)	k. A.	k. A.
10,1 Jahre, MW – Männer	33 883	552 (1,6)	33 887	226 (0,7)	k. A.	k. A.
13,1 Jahre, MW – Männer	33 883	600 (1,8)	33 887	277 (0,8)	k. A.	k. A.
<b>Viborg</b>						
52 Monate, MW – Männer	6333	48 (0,8)	6306	11 (0,2)	RR 4,35 [2,26; 8,36]	< 0,001
9,6 Jahre, Median – Männer	6333	76 (1,2)	6306	29 (0,5)	RR 2,56 [1,67; 3,93]	0,002
13,0 Jahre MW – Männer	6333	89 (1,4)	6306	44 (0,7)	HR 2,00 [1,40; 2,88]	k. A.
<b>Western Australia</b>						
43 Monate, Median – Männer	20 500	112 (0,5)	20 500	60 (0,3)	k. A.	k. A.
a: Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b: unklar, ob Mittel, Median oder Maximal HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RR: relatives Risiko						

### Meta-Analysen zu den elektiven Eingriffen

Abbildung 25 zeigt die Meta-Analyse zu den elektiven Eingriffen getrennt nach Geschlecht zum Auswertungszeitpunkt 4 bis 5 Jahre. Die Ergebnisse aller 4 Studien weisen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien für Männer zeigt bedeutsame Heterogenität, sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll ist. Die Effekte der 4 Studien sind allerdings deutlich gleichgerichtet in Richtung einer erhöhten Anzahl an elektiven Eingriffen in der Screeninggruppe. Das Prädiktionsintervall überdeckt den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Studien keinen oder einen Effekt haben können. Allerdings sind alle Effekte statistisch signifikant und deutlich gleichgerichtet. Für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität wird für Männer ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screenings abgeleitet.

Für Frauen zeigt sich auf Basis von 1 Studie kein statistisch signifikanter Effekt zum genannten Endpunkt. Es ergibt sich für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten des Screenings für Frauen.

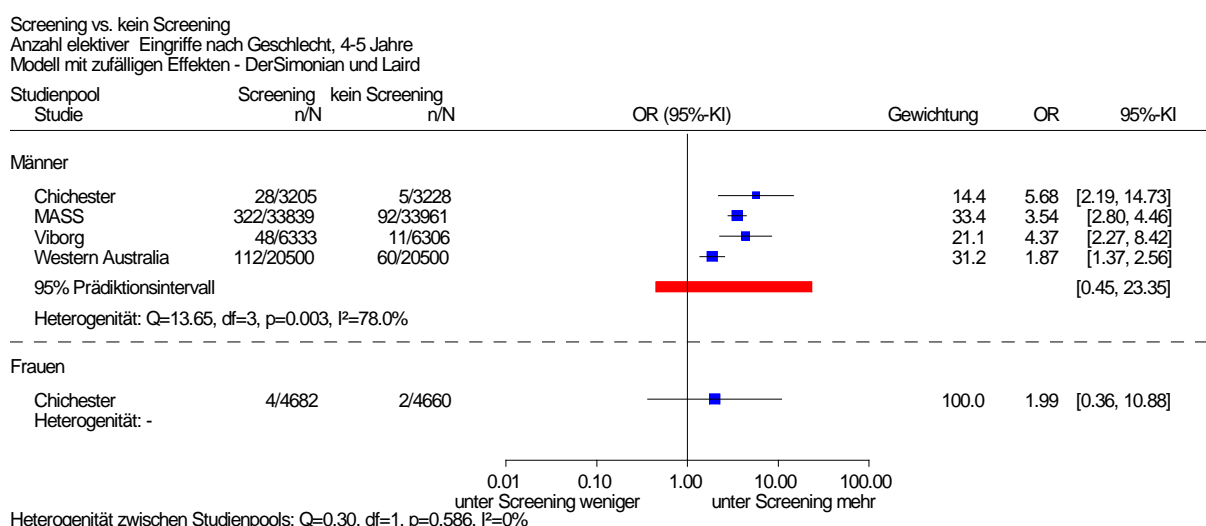
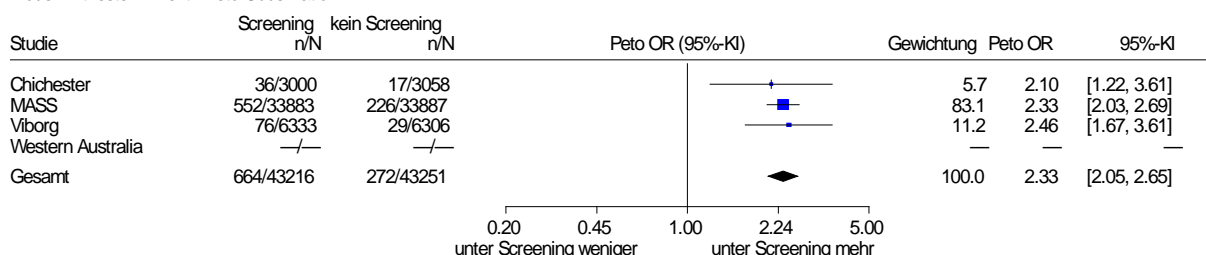


Abbildung 25: Elektive Eingriffe, nach Geschlecht, 4 bis 5 Jahre

Abbildung 26 und Abbildung 27 zeigen die Meta-Analysen zu den elektiven Eingriffen für Männer zu den Auswertungszeitpunkten 10 Jahre und 13 bis 15 Jahre. Die Western-Australia-Studie lieferte zu beiden Auswertungszeitpunkten keine Ergebnisse. Die metaanalytische Zusammenfassung der 3 Studien, die alle eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit aufweisen, zeigt einen statistischen signifikanten Effekt zuungunsten der Screeningmaßnahme für jeden der beiden Auswertungszeitpunkte für Männer. Für beide Auswertungszeitpunkte wird für die mit den elektiven Eingriffen assoziierte Morbidität ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten des Screenings für Männer abgeleitet. Für Frauen liegen keine Daten für diese Auswertungszeitpunkte vor.

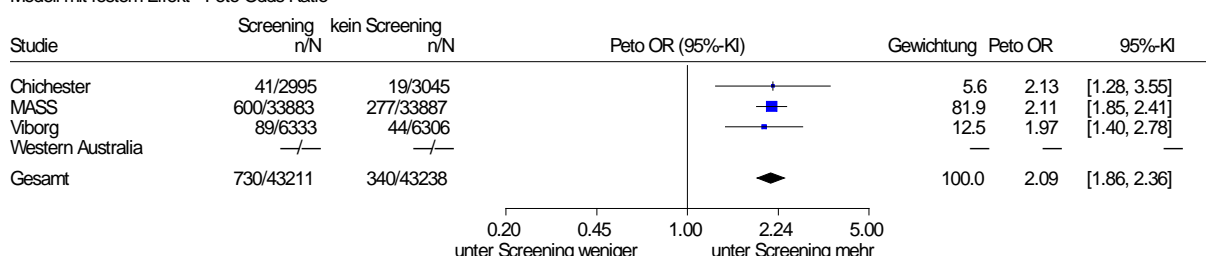
Screening vs. kein Screening  
 Anzahl elektiver Eingriffe, 10 Jahre, Männer  
 Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.21$ ,  $df=2$ ,  $p=0.899$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=12.89,  $p<0.001$

Abbildung 26: Elektive Eingriffe, Männer, 10 Jahre

Screening vs. kein Screening - D6  
 Anzahl elektiver Eingriffe, 13-15 Jahre, Männer  
 Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.13$ ,  $df=2$ ,  $p=0.936$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=12.01,  $p<0.001$

Abbildung 27: Elektive Eingriffe, Männer, 13 bis 15 Jahre

### A-3.2.4 Schäden, die sich aus dem Screening ergeben

Ergebnisse zu möglichen Schäden, die sich aus dem Screening ergeben, werden unter den jeweiligen Endpunkten verortet. Daten zu Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen konnten nicht identifiziert werden.

### A-3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten in der Viborg-Studie und in der MASS-Studie berichtet. Die Erläuterungen wurden bereits in Abschnitt 4.5.7 dargestellt.

Zu psychosozialen Aspekten wurden keine Daten in den Studien berichtet.

### A-3.2.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Subgruppenanalysen wurden bereits unter 4.5.9 erläutert.

### A-3.2.7 Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte

Die diagnostische Güte des Ultraschallgerätes wurde im Rahmen der Viborg-Studie [48] berichtet. Die Ergebnisse wurden bereits unter 4.5.8 dargestellt.

## **A-4 Kommentar**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die im Kapitel 5 und Abschnitt A-4.1 nicht adressiert wurden.

### **A-4.1 Kommentar zum Abschlussbericht**

#### **Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Reviews**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 4 systematische Übersichten [68-71] identifiziert, die der Fragestellung des vorliegenden Berichts entsprachen. Die systematische Übersicht von Guirguis-Blake et al. 2014 wurde im Auftrag von AHRQ publiziert [70] und stellt eine Aktualisierung der wissenschaftlichen Evidenz des 2005 publizierten AHRQ-Berichts dar [69]. Deshalb werden an dieser Stelle lediglich die Schlussfolgerungen der Aktualisierung diskutiert. Darüber hinaus werden die Schlussfolgerungen des aktuellen EUnetHTA-Berichts [23] an dieser Stelle dargestellt. Bei diesem Bericht handelt es sich um einen „Review of Reviews“.

Guirguis-Blake et al. 2014 und Takagi et al. 2010 [70,71] bewerteten die Qualität der Studien gemäß den von der USPSTF entwickelten Kriterien als „good“ (gut), „fair“ (ausreichend) oder „poor“ (schwach). In Guirguis-Blake et al. 2014 [70] wurde die Qualität der MASS-Studie und Viborg-Studie als gut und die der 2 anderen Studien als ausreichend eingeschätzt. In Takagi et al. 2010 [71] wurde die Qualität der Studie MASS als gut und die der Studien Chichester, Viborg und Western Australia als ausreichend bewertet. In der Übersicht von Cosford et al. 2007 [68] wurde keine Gesamtbewertung der Studien dargestellt. In dem EUnetHTA-Bericht [23] wurde lediglich die Qualität der systematischen Reviews bewertet, nicht jedoch der Primärstudien.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des vorliegenden Abschlussberichts auf Studienebene (Western Australia: hohes Verzerrungspotenzial; MASS, Chichester, Viborg: niedriges Verzerrungspotenzial) kommt damit der Bewertung des aktuellen AHRQ-Berichts [70] am nächsten.

In der folgenden Tabelle werden die Schlussfolgerungen der systematischen Übersichten zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 24: Schlussfolgerungen der relevanten systematischen Übersichten zum BAA-Screening

Systematische Übersicht	Wörtliche Übersetzung
Cosford et al. 2007 [68]	Es gibt Evidenz für eine signifikante Reduktion der BAA-bedingten Mortalität bei Männern im Alter von 65 bis 79 Jahren, welche am Ultraschall-Screening teilnehmen. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um einen Nutzen bei Frauen nachzuweisen. Die Kosteneffektivität könnte ausreichend sein, bedarf aber weiterer Analyse durch Experten. Diese Ergebnisse bedürfen der sorgfältigen Abwägung in der Beurteilung, ob ein koordiniertes bevölkerungsbezogenes Screeningprogramm eingeführt werden soll.
EUnetHTA 2013 [23]	Evidenz aus der Literatur deutet darauf hin, dass BAA-Screening vorteilhaft bei Männern über 65 Jahren ist, da es die BAA-bedingte Mortalität mittel- und langfristig um fast die Hälfte reduziert. Im Gegensatz zu Männern gibt es keine verlässlichen klinischen Daten, die zeigen, dass Frauen von BAA-Screening profitieren. Das BAA-Screening führt zu einer Abnahme der Notfalloperationen von BAA-Rupturen, die durch eine Zunahme elektiver Operationen von BAA ausgeglichen wird. Es besteht ein Bedarf für weitere Forschung im Bereich Screeningintervalle, risikoadjustiertem wiederholtem Screening, und Ausbildung von Spezialisten für Ultraschalluntersuchungen, um ein besseres Verständnis über die Auswirkungen dieser Technologie zu erhalten.
Guirguis-Blake et al. 2014 (AHRQ) [70]	Eine einmalige Einladung zum BAA-Screening bei Männern im Alter von 65 Jahren und älter war mit einer verminderten BAA-Ruptur-Häufigkeit und BAA-bedingten Mortalität assoziiert, jedoch nicht mit einem Unterschied in der Gesamtmortalität. Die Behandlung kleiner, durch das Screening entdeckten BAA mit früher offener oder endovaskulärer Aortenreparatur-Operation führte nicht zu einem besseren Gesundheitszustand im Vergleich zur Beobachtung. Bei Personen mit positiven Screeningbefunden konnten kurzfristige, jedoch keine langfristigen Unterschiede in der Lebensqualität festgestellt werden.
Takagi et al. 2010 [71]	Die Ergebnisse unserer Analyse deuten darauf hin, dass bevölkerungsbezogenes BAA-Screening bei Männern > 65 Jahre die BAA-bedingte Langzeitmortalität um 4 pro 1000 gegenüber der Kontrollgruppe verringert. Auch wenn das BAA-Screening einen starken Trend hin zu einer signifikanten Reduktion in der Gesamt-Langzeitmortalität um 5 pro 1000 aufweist, ist dieser Unterschied knapp nicht statistisch signifikant.

Insgesamt stimmen damit alle genannten Arbeiten wie auch der vorliegende Bericht darin überein, dass ein Ultraschall-Screening bei Männern über 65 Jahre die BAA-bedingte Mortalität reduziert.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem vorliegenden Bericht und den systematischen Übersichtsarbeiten besteht allerdings darin, dass in keiner der anderen Arbeiten eine Reduktion der Gesamtmortalität durch ein BAA-Screening festgestellt wurde. Hierauf wird im Folgenden besonders eingegangen.

Die von Guirguis-Blake et al. 2014 [70] präsentierten Schlussfolgerungen zur Gesamtmortalität basieren auf dem Auswertungszeitpunkt 13 bis 15 Jahre und sind daher unmittelbar mit den Aussagen des vorliegenden Berichts vergleichbar. Die Autoren fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Analysen zum Endpunkt Gesamtmortalität. Die

Autoren analysierten die Daten mit einem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird. Die gepoolten Schätzer wurden in der Abbildung 3 auf S. 67 im AHRQ-Bericht dargestellt [70]. Die Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten 10 bis 11 Jahre und 13 bis 15 Jahre beinhalteten nur die Darstellung der Schätzer für das relative Risiko (RR) und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Für beide Analysen war die obere 95 %-KI-Grenze auf 2 Stellen gerundet mit 1,00 angegeben. Die Autoren des vorliegenden Berichts führten eine Analyse anhand der bei [70] in der Abbildung 3 präsentierten Daten zu den Zeitpunkten 10 bis 11 Jahre und 13 bis 15 Jahre durch. In beiden Analysen ergab sich aus dem Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR 0,982; 95 %-KI [0,965; 0,999],  $p = 0,037$  für 10 bis 11 Jahre und RR 0,985 95 %-KI [0,971; 0,999],  $p = 0,042$  für 13 bis 15 Jahre Follow-up). Die Ergebnisse für die Schätzwerte entsprechen denjenigen aus Abbildung 3 bei [70], wenn auf 2 Stellen gerundet wird. Deshalb kann die Schlussfolgerung der Autoren [70] bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität nicht nachvollzogen werden. Die Autoren wurden diesbezüglich angeschrieben. Die Autoren bestätigen, dass die Ergebnisse des AHRQ-Berichts und die Ergebnisse des vorliegenden Berichts nach Rundung identisch seien. Die diskrepante Ableitung der Nutzensaussage konnte nicht geklärt werden. Die Autoren verweisen außerdem auf Sensitivitätsanalysen, deren Methodik und Ergebnisse jedoch weder in der E-Mail, im Bericht [70] noch der Veröffentlichung [75] ausreichend beschrieben wurden.

Die Schlussfolgerung von Takagi et al. 2010 [71] zur Gesamtmortalität basierte auf einer Meta-Analyse mit den Daten aus den Studien Chichester, MASS, Viborg und Western Australia zum Langzeitüberleben. Es wurden die Daten aus den Studien zum längsten Follow-up für die Meta-Analysen verwendet. Für den Endpunkt Gesamtmortalität verwendeten die Autoren für die Western-Australia-Studie Daten zum Auswertungszeitpunkt 11 Jahre. Diese Daten wurden im Rahmen einer Meta-Analyse von Lindholt (dem Leiter der Viborg-Studie) und Norman (dem Leiter der Western-Australia-Studie) 2008 präsentiert [76], wiesen jedoch nicht die sonst in dieser Studie übliche Altersadjustierung auf, wie Lederle 2008 in einem Kommentar kritisch anmerkte [77]. Der vorliegende Bericht verwendete ausschließlich die Daten, die in den Studienpublikationen der Western-Australia-Studie publiziert wurden, da die Quelle und damit die Belastbarkeit der von Lindholt und Norman 2008 präsentierten Daten anhand der vorhandenen Angaben unklar war. Im Rahmen einer Autorenanfrage wurden deswegen die Autoren der Western-Australia-Studie um die Zusendung der 11-Jahres-Daten gebeten. Die Autoren gaben an, dass ein Manuskript, das die Langzeitdaten enthalten wird, derzeit in Vorbereitung sei und die Zusendung der Daten deshalb nicht erfolgen könne. Darüber hinaus verwendeten Takagi et al. 2010 für die MASS-Studie ausschließlich die Daten zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre aus der Publikation [36], im Gegensatz zum vorliegenden Bericht, in welchem die mittlerweile vorliegenden Daten zum Auswertungszeitpunkt 13 Jahre [35] verwendet werden konnten.

Der EUnetHTA-Bericht 2013 [23] führte ein „Review of Reviews“ durch und schloss 5 systematische Reviews ein [68,71,76,78,79]. 2 der systematischen Übersichten [68,71]

wurden auch im Rahmen des vorliegenden Berichts gefunden und auf weitere relevante Studien hin gesichtet. Die übrigen systematischen Übersichten, die im EUnetHTA-Bericht verwendet wurden, fanden im vorliegenden Bericht keine Berücksichtigung, weil andere Fragestellungen untersucht wurden (Collins et al. 2011 [79]) oder die Methodik der Literatursuche zweifelhaft erschien (Lindholt et al. 2008 [76]). Die Übersicht von Beales et al. 2011 [78] hatte das Ziel, die Variabilität in den Ultraschallmessungen zu untersuchen; damit entsprach auch diese Arbeit nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität für Männer, welche im EUnetHTA-Bericht 2013 dargestellt wurden, wurden aus der systematischen Übersicht Takagi et al. 2010 [71] extrahiert, weil hier die längsten Auswertungszeiträume berichtet wurden. Wie bereits beschrieben, sind die Ergebnisse aus Takagi et al. 2010 nicht mit denen des vorliegenden Berichts vergleichbar.

### **Einordnung der Ergebnisse gegenüber internationalen Leitlinien**

Im Folgenden wird eine Auswahl von Leitlinien und deren Empfehlungen in Bezug auf ein Screening auf Bauchortenaneurysmen dargestellt und diskutiert. Die Darstellung basiert auf einem systematischen Review von Ferket et al. 2012 [59], der auf Basis einer im Jahr 2010 durchgeführten systematischen Recherche 7 Leitliniendokumente der folgenden Organisationen in die Bewertung einschloss: USPSTF 2005; American College of Cardiology (ACC) 2005; National Screening Committee (NSC) 2007; Canadian Society for Vascular Surgery (CSVS) 2007; Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2005, Society for Vascular Surgery (SVS) 2004 (SVS1) und 2009 (SVS2). Zusätzlich werden die aktuellen Leitlinien der USPSTF 2014 [80] und der European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2011 [81], sowie Empfehlungen der DGG 2009 [8] diskutiert.

Laut Ferket et al. 2012 beinhalten alle analysierten Leitlinien eine Empfehlung für ein BAA-Screening bei älteren Männern, die große Mehrheit ab dem Alter von 65 Jahren; lediglich 1 Leitlinie empfiehlt ein Screening bereits ab 60 Jahren (SVS1). 2 der von Ferket et al. 2012 analysierten Leitlinien (USPSTF/2005 und ACC) empfehlen das Screening allerdings nur für (ehemalige oder derzeitige) Raucher. In der aktuellen Fassung der USPSTF-Empfehlung von 2014 wird ein generelles Screening ebenfalls nur für Raucher empfohlen; Nichtraucher ab 65 Jahren sollen nur selektiv gescreent werden. Die übrigen Leitlinien in Ferket et al. 2012 sprechen die Empfehlung unabhängig vom Raucherstatus aus. Die DGG spricht eine generelle Screeningempfehlung für Männer ab 65 Jahren aus und stellt heraus, dass diese insbesondere bei ehemaligem oder aktuellem Nikotinabusus gelte. Die ESVS empfiehlt ein Screening auf BAA bei „älteren“ Männern in Regionen, in denen die Prävalenz > 4 % ist. In 4 der 7 von Ferket et al. 2012 analysierten Leitlinien wird das Screening bis zu einer oberen Altersgrenze von 75 Jahren empfohlen. Gleiches gilt für die aktuelle Empfehlung der USPSTF.

Die Altersgrenzen von 65 beziehungsweise 75 Jahren spiegeln im Wesentlichen die in den RCTs eingeschlossene Population wider. Die Einschränkung auf Raucher in den USPSTF-Empfehlungen beruht auf der Überlegung, dass das Ausmaß des Nutzens in den RCTs „klein“ ist und diesem ein potenzieller Schaden – insbesondere durch häufigere operative Eingriffe – gegenübersteht. Da Rauchen mit einem erhöhten Risiko für BAA einhergeht, wird für diese

Population der Nettonutzen als „moderat“ angesehen [80]. In den RCTs selbst wurde der Raucherstatus der Teilnehmer nicht erhoben.

Die 3 laut Ferket et al. 2012 qualitativ hochwertigsten Leitlinien (USPSTF/2005, ACC, NSC) sprechen eine Empfehlung nur für Männer aus oder sprechen sich explizit gegen ein Screening bei Frauen aus; Gleiches gilt für die USPSTF-Empfehlung von 2014. Leitlinien niedrigerer Qualität beinhalten laut Ferket et al. 2012 Empfehlungen für weitere Zielgruppen: 4 Leitlinien (CSVS, CCS, SVS1, SVS2) empfehlen ein Screening für Frauen, wenn einer beziehungsweise mehrere Risikofaktoren vorliegen, und 3 Leitlinien (CCS, SVS1, SVS2) empfehlen ein Screening für Männer ab 50 beziehungsweise 55 Jahren bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese. Die DGG empfiehlt ein einmaliges BAA-Screening bei Männern und Frauen aller Altersstufen mit positiver Familienanamnese sowie bei Frauen ab dem 65. Lebensjahr mit vorbestehendem oder aktuellem Nikotinabusus, kardiovaskulärer Vorgeschichte. Die Thematik Screening bei Frauen mit Risikofaktoren wird im Abschnitt A-4.2.1.1 noch einmal aufgegriffen und diskutiert.

Anhand der aus RCTs zur Verfügung stehenden Daten kann der Nutzen für Frauen mit oder ohne Risikofaktoren nicht abschließend beurteilt werden, da für Frauen keine Langzeitdaten zur Verfügung standen. Für Männer unter 65 Jahren mit verschiedenen Risikofaktoren ist der Nutzen ebenfalls nicht in RCTs untersucht worden. Empfehlungen hierzu beruhen deswegen insbesondere auf Daten zur Prävalenz von BAA in den genannten Gruppen. Für eine Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf Männer unter 65 Jahren müsste insbesondere geprüft werden, ob die Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung und das Wachstum eines BAA bei Männern > 65 Jahre haben, auch in der Altersgruppe < 65 Jahren einen Einfluss hätten. Die Tromsø-Studie [82] zeigte allerdings auf Basis von 6386 eingeschlossenen Personen (darunter 2962 Männer) im Alter von 25 bis 84 Jahren, dass bei Personen unter 48 Jahren ein BAA gar nicht auftrat und dass 6 % der eingeschlossenen Männer im Alter von 55 bis 64 Jahren einen klinisch auffälligen BAA-Durchmesser von > 2,9 cm hatten. In der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre waren es 14,1 %, bei den 75- bis 84-jährigen Männern 19,8 %.

#### **A-4.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Eine Stellungnahme wurde außerhalb der Frist eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A-1.2 dargestellt.



#### **A-4.2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“**

##### **A-4.2.1.1 Berücksichtigung weiterer Risikogruppen beim BAA-Screening**

*In 3 Stellungnahmen wurde betont, dass ein Ultraschall-Screening bei aktiven Raucherinnen durchaus sinnvoll erscheine. Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass sich in der Literatur die Hinweise verdichten würden, dass Frauen mit Nikotinabusus von einem BAA-Screening profitieren könnten.*

Die von den Stellungnehmenden benannten 10 Publikationen, darunter insbesondere 3 größeren Kohortenstudien [83-85], finden bei Raucherinnen ein erhöhtes BAA-Risiko. Auch eine weitere Kohortenstudie kam zu ähnlichen Ergebnissen [86]. Insgesamt lässt sich hier erkennen, dass früherer aber vor allem aktueller Nikotinabusus ein BAA-Auftreten wahrscheinlicher macht. Der Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und BAA ist bei Frauen stärker als bei Männern, sodass aktive Raucherinnen gegenüber Nichtraucherinnen ein etwa 10-fach erhöhtes BAA-Risiko haben [84]. Allerdings weisen Frauen insgesamt gegenüber Männer ein etwa um den Faktor 2 geringeres BAA-Risiko auf. Bei Raucherinnen scheint der protektive Einfluss des Geschlechts geringer zu sein als der schädliche Einfluss des Nikotinkonsums, sodass Raucherinnen im Vergleich zu unselektionierten, gleichaltrigen Männern ein erhöhtes BAA-Risiko aufweisen.

Wie von den Stellungnehmenden angeführt, griffen verschiedene narrative Reviews, Konsensusstatements, Leitlinien und Modellierungsstudien die hohe BAA-Inzidenz bei Raucherinnen und ehemaligen Raucherinnen auf und zogen hieraus den Schluss, dass Frauen von einem sonografischen BAA-Screening profitieren könnten. Die von den Stellungnehmenden zitierte Empfehlung der USPSTF [80], welche auf dem systematischen Review von Guirguis-Blake et al. 2014 [75] basierte, kam allerdings zu dem Fazit, dass die Evidenz eines Screenings bei Raucherinnen im Alter zwischen 65 und 75 Jahren als unzureichend angesehen wurde. Abgelehnt wurde ein Screening bei Frauen, welche niemals geraucht haben [80].

Angesichts der fehlenden Daten für Frauen mit Nikotinabusus im vorliegenden Bericht, könnte die Frage gestellt werden, inwiefern die vorliegenden Ergebnisse zum Nutzen und Schaden des BAA-Screenings bei Männern auf rauchende Frauen übertragbar sind. Die Erkennbarkeit von BAAs, der natürliche Verlauf von BAAs, die Behandelbarkeit von BAAs sowie die mit den elektiven Eingriffen verbundenen Komplikationen müssten bei diesen Frauen vergleichbar mit den Voraussetzungen bei den Männern sein. Darüber hinaus müsste, wie in einer Stellungnahme bereits erwähnt, bedacht werden, dass laut der Kohortenstudie Mofidi et al. 2007 [87] das Wachstum eines BAAs bei Frauen statistisch signifikant größer ist als bei Männern und das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für ein erhöhtes Rupturrisiko gesehen wird [88]. Die Frage nach der Erfüllung der beschriebenen Voraussetzungen war nicht Gegenstand der Beauftragung und wurde somit nicht geprüft. Deshalb kann dieser Bericht keine Aussage dazu treffen, ob die Evidenz aus Studien zum BAA-Screening bei

Männern auf Frauen mit aktuellem Nikotinabusus übertragen werden kann. Es ergab sich keine Änderung im Bericht.

*Darüber hinaus wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass in der Literatur starke Hinweise zu finden seien, dass sich bei Menschen mit familiärer BAA-Häufung vermehrt BAA entwickeln könnten. Es sollte daher in der endgültigen Nutzenbewertung berücksichtigt werden, dass laut der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) auch Verwandte 1. Grades eines BAA-Patienten einem BAA-Screening zuzuführen seien.*

Die Stellungnehmenden zitierten 3 Studien [89-91] bezüglich der Berücksichtigung von Menschen mit familiärer BAA-Häufung in Screeningprogrammen. Es zeigte sich, dass die Prävalenz eines BAA bei Geschwistern > 65 Jahre von BAA-Patienten bei etwa 11 % lag. Laut Sakalihan et al. 2014 [90] war die Prävalenz bei Brüdern  $\geq$  50 Jahre eines BAA-Patienten mit 25 % besonders hoch. Alle Studien schlussfolgerten, dass die Prävalenz eines BAA bei familiärer Belastung höher war als ohne familiäre Belastung. Darüber hinaus zitierten die Stellungnehmenden die ESC-Leitlinie [92]. Aus dieser ging hervor, dass ein Screening bei Geschwistern in Betracht gezogen werden sollte. Diese Empfehlung basierte auf den Studien Hemminki et al. 2006 und Larsson et al. 2009 [93,94]. Hemminki et al. 2006 fanden eine etwa 13-fach erhöhte BAA-Inzidenz (95 %-KI [5,71; 28,28]) bei Personen mit familiärer Belastung. Ergebnisse der Studie Larsson et al. 2009 zeigten, dass Personen mit familiärer Disposition ein etwa zweifach erhöhtes Risiko hatten ein BAA zu bekommen.

Im vorliegenden Bericht wurde keine Aussage zur Ableitung eines Nutzens oder Schadens für Personen mit familiärer Disposition gemacht, weil diese Subgruppe in den eingeschlossenen Studien nicht separat ausgewertet wurde. Laut der in einer Stellungnahme zitierten Studie [89] ist die Prävalenz eines BAA besonders bei älteren Männern mit familiärem Risiko erhöht. Da die in diesem Bericht eingeschlossenen Studien Männer > 65 Jahre einschlossen, würden ebenfalls Männer > 65 Jahre mit familiärer Disposition gescreent werden. Inwiefern die vorliegenden Ergebnisse zum Nutzen und Schaden des BAA-Screenings auf Frauen und Männer < 65 Jahre mit familiären Dispositionen übertragen werden können, kann im Rahmen dieses Berichtes nicht geklärt werden. Es ergab sich keine Änderung im Bericht.

*Die Stellungnehmenden betonten weiter, dass ebenso bei Patienten mit sonstigen kardiovaskulären Erkrankungen BAA gehäuft zu finden seien. Die Stellungnehmenden argumentierten deshalb, dass im vorliegenden Bericht nicht nur die RCTs, sondern auch die von ihnen zitierten nicht-RCTs berücksichtigt werden sollten.*

Die Stellungnehmenden zitierten 7 Studien [95-101] bezüglich der Berücksichtigung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Screeningprogrammen. Bei einer der zitierten Studien handelte es sich offenkundig um ein falsches Zitat, da die Studie keinerlei Informationen zu abdominellen Aneurysmen enthält [99]. Aus den anderen 6 Studien ging hervor, dass bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung eine erhöhte BAA-Prävalenz bestand. Hierbei wurden jedoch in den einzelnen Studien verschiedenste Formen

von kardiovaskulären Erkrankungen betrachtet, sodass unklar blieb, welche Erkrankungen sich spezifisch als Kriterium für eine Screeningnotwendigkeit eignen könnten. Der Einfluss des Nikotinabusus wurde nur in einzelnen der genannten Studien untersucht, sodass fraglich ist, ob kardiovaskuläre Erkrankungen für sich genommen (d. h. unabhängig vom Nikotinabusus) ein erhöhtes BAA-Risiko bedeuten. Keine der vorgelegten Studien entsprach den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Klinische Risikofaktoren wurden darüber hinaus auf Basis der zur Verfügung stehenden RCTs als potenzielle Effektmodifikatoren im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht. Wie im Abschnitt 4.5.2 beschrieben, wurden in der Viborg-Studie Subgruppenanalysen zu Risikofaktoren durchgeführt. Für keinen der Risikofaktoren zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Ergebnisse“**

##### **A-4.2.2.1 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten Studien**

Im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden weitere 12 Arbeiten genannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht eingeschlossen werden sollten. Nach eingehender Prüfung aller Publikationen entsprach keine der genannten Studien den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts.

Die Publikationen und die jeweiligen Ausschlussgründe sind in Tabelle 25 aufgelistet. Es ergab sich diesbezüglich keine Änderung im Abschlussbericht.

Tabelle 25: Studien mit Einschlussforderung (alphabetisch sortiert)

<b>Studie</b>	<b>Kommentar</b>	<b>Einschlussgrund</b>
Chun et al. 2014 [102]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Debus et al. 2014 [54]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Earnshaw 2014 [103]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Eckstein et al. 2014 [104]	Kein systematischer Review	E5 nicht erfüllt
Erbel et al. 2014 [92]	Kein systematischer Review	E5 nicht erfüllt
Flessenkämper et al. 2014 [105]	Kein systematischer Review	E5 nicht erfüllt
Jawien et al. 2014 [106]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
LeFevre et al. 2014 [80]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Lühnen et al. 2014 [107]	Kein systematischer Review	E5 nicht erfüllt
Trenner et al. 2013 [108]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Trenner et al. 2014 [109]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
Svensjö 2014 [110]	Kein RCT	E5 nicht erfüllt
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

#### **A-4.2.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials**

*In einer Stellungnahme wurde argumentiert, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für 3 der 4 Studien im Bericht als niedrig bewertet wurde, dieses würde allerdings von den Stellungnehmenden als eher hoch eingeschätzt. Es wurde argumentiert, dass weder Patient noch Behandler verblindet waren und ein erhebliches Verzerrungspotenzial dadurch entstehe, dass verschiedene Begleitinterventionen in den Studiengruppen unterschiedlich häufig oder unterschiedlich wirksam eingesetzt werden könnten. In der Stellungnahme wurde weiter argumentiert, dass Begleittherapien in den Studien nicht berichtet wurden, diese jedoch ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der internen Validität seien. Es wurde angemerkt, dass die engmaschige Nachuntersuchung und die bessere Kontrolle von Risikofaktoren in der Interventionsgruppe einen wesentlichen Effekt auf die Gesamtmortalität haben dürften. Es sei nicht auszuschließen, dass bei einem fairen Vergleich der Unterschied in der Gesamtmortalität zugunsten der Kontrollgruppe ausfallen würde.*

Wie im Vorbericht bereits beschrieben, waren die Teilnehmer in keiner der eingeschlossenen Studien verblindet, was zu einer gewissen Verhaltensänderung, z. B. Nikotinkarenz oder Therapieadhärenz bei antihypertensiver Behandlung, bei den Personen in der Screeninggruppe – insbesondere bei denjenigen mit auffälligem Befund – geführt haben könnte [56]. Die fehlende Verblindung der Patienten wirkte sich nicht negativ auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials aus, da durch eine mögliche Verhaltensänderung nicht nur der Effekt der einzelnen Ultraschalluntersuchung widergespiegelt wurde, sondern ebenfalls die Therapiestrategie.

Darüber hinaus waren die behandelnden Personen in den eingeschlossenen Studien nicht verblindet. Wie im Vorbericht bereits beschrieben, kann die fehlende Verblindung des behandelnden Arztes einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene haben. Daher wurde im vorliegenden Bericht der Einfluss der fehlenden Verblindung des behandelnden Arztes auf Endpunktebene bewertet. Eine fehlende Verblindung des Arztes wurde nur für den Endpunkt elektive Eingriffe als kritisch angesehen, da es denkbar sein könnte, dass die Indikation zu einer Operation durch die Gruppenzugehörigkeit eines Patienten beeinflusst werden könnte, weil beispielsweise in der Studie ein positiver Effekt erzielt werden soll. Aufgrund der fehlenden Verblindung der behandelnden Person auf Studienebene hatten im Vorbericht alle eingeschlossenen Studien im Endpunkt elektive Eingriffe ein hohes Verzerrungspotenzial. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.2.3 Positive Effekte eines BAA-Screenings durch Identifizierung und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (außer BAA)**

*Von den Stellungnehmenden wurde betont, dass in Ergänzung zu dem diskutierten möglichen Schaden durch BAA-Screeningprogramme auch ein möglicher zusätzlicher Nutzen berücksichtigt werden sollte. Es wurde argumentiert, dass durch das BAA-Screening viermal häufiger Patienten mit nicht unmittelbar interventionspflichtigen kontrollbedürftigen BAA identifiziert würden, als solche mit unmittelbar interventionspflichtigen BAA. Laut*

*Stellungnehmenden wäre das Vorliegen eines BAAs als Risikoäquivalent für eine koronare Herzerkrankung zu bewerten. Durch die Detektion von nicht interventionspflichtigen BAA als Risikomarker für ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko könnte die kardiovaskuläre Gesamtprognose dieser Risikopatienten durch optimale Lebensstilmodifikationen und medikamentöse Therapien verbessert werden.*

Die beiden in der Stellungnahme zitierten Leitlinien [111,112] beziehen sich auf die allgemeine Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch eine Behandlung von Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus). Grundsätzlich ist vorstellbar, dass im Rahmen eines BAA-Screenings Personen identifiziert werden, die – unabhängig vom Vorliegen eines BAAs – für eine solche Prävention infrage kommen. Die Häufigkeit und Effekte dieser Präventionsmaßnahmen konnten aufgrund fehlender Daten in den eingeschlossenen 4 Studien nicht dargestellt werden. Jedoch werden die möglichen positiven Effekte insbesondere über den Endpunkt Gesamtmortalität miterfasst. Daher ergab sich keine Notwendigkeit einer Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.2.4 Endpunkt Lebensqualität und psychosoziale Aspekte**

*Nach Einschätzung der Stellungnehmenden sei die Aussage, dass weder für Männer noch für Frauen eine Aussage über Nutzen oder Schaden eines Ultraschall-Screenings auf BAA abgeleitet werden könne, da die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht verwendbar wären, nur bedingt nachvollziehbar und sollte im Bericht etwas differenzierter dargestellt werden.*

Wie im Abschnitt 4.5.7 dargestellt, wurde die Lebensqualität in 2 der eingeschlossenen RCTs (Viborg-Studie und MASS-Studie) untersucht. Im Abschnitt 4.5.7 des vorliegenden Berichts wurde ausführlich erläutert, warum die Daten zur Lebensqualität aus den beiden Studien nicht verwendet werden konnten. Die Stellungnehmenden nannten weitere 3 Studien Lucarotti et al. 1997 [113], Wanhainen et al. 2004 [114], Spencer et al. 2004 [115] und 1 narrativen Review Brownsword et al. 2010 [116], aus denen Aussagen zur Lebensqualität abgeleitet werden könnten. Lucarotti et al. 1997 zeigte, dass die Einladung zum BAA-Screening eine geringe Angst verursachen kann, welche sich dann aber unabhängig vom Screeningergebnis kaum verändert. Wanhainen et al. 2004 zeigte, dass eine geringe Lebensqualität vor dem Screening als ein möglicher Risikofaktor für negative psychische Effekte nach Diagnose eines BAAs angesehen werden könnte. Bei der Studie Spencer et al. 2004 wurden Patienten mit einem BAA-Durchmesser von 3 bis 4,9 cm, welche Teilnehmer in der Interventionsgruppe der Western-Australia-Studie waren, hinsichtlich ihrer Lebensqualität vor und nach der Screeninguntersuchung befragt. Die Daten dieser Publikation konnten nicht verwendet werden, da entsprechende Daten aus der Kontrollgruppe fehlten. In Brownsword et al. 2010 wurden die ethischen Aspekte des BAA-Screenings bei Männern untersucht. Die Autoren schlussfolgerten eine ethische Zulässigkeit zugunsten eines BAA-Screenings, solange die Teilnehmer ausreichende Informationen zu jeder Phase des Prozesses erhalten würden.

Da allerdings keine der 4 in den Stellungnahmen zusätzlich genannten Arbeiten den Einschlusskriterien entsprach, ließ sich im Abschlussbericht keine differenziertere Aussage ableiten. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

### **A-4.2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Einordnung der Arbeitsergebnisse“**

#### **A-4.2.3.1 Abnahme der Prävalenz**

*In einer Stellungnahme wurde beschrieben, dass die Abnahme der Prävalenz eines BAAs in Deutschland bisher nicht nachvollzogen werden könne, und dass nach Angaben des Statistischen Bundesamtes die Anzahl elektiver stationärer Behandlung aufgrund eines BAAs eher noch zugenommen hätte und die Anzahl rupturierter BAA nur minimal abnehme.*

Die Stellungnehmenden zitierten bezüglich dieser Aussage eine bislang unpublizierte Arbeit von Trenner und Kühnl, welche dem Institut nicht – auch nicht in Manuskriptform – vorgelegt wurde. Daher konnte diese Aussage nicht überprüft werden. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.3.2 Übertragbarkeit der Studienergebnisse**

*In 2 Stellungnahmen wurde betont, dass das Risiko des elektiven Eingriffs aufgrund der Einführung der endovaskulären Techniken (endovascular aortic repair = EVAR) heute deutlich kleiner sei als in den Studien beschrieben, da die 4 eingeschlossenen RCTs elektive Eingriffe mittels einer offenen OP durchgeführt hätten. Die Stellungnehmenden zitierten diesbezüglich die Daten des Nationwide Inpatient Sample (NIS). Diese belegen eine Zunahme der EVAR. Die Krankenhausletalität sei, laut Stellungnahmen, geringer bei EVAR im Vergleich zur offenen Operation.*

Die Thematik wurde bereits im Vorbericht beschrieben und diskutiert. Die Ausführungen der Stellungnahmen widersprechen nicht den Ausführungen im vorliegenden Bericht. Anzumerken ist jedoch, dass sich parallel zu den Verbesserungen in der operativen BAA-Therapie auch die Behandlung von BAA-Risikofaktoren (z. B. arterieller Hypertonus, Nikotinabusus) verbessert hat. Daher ist es denkbar, dass unter heutigen Bedingungen ein erneuter Vergleich von BAA-Screening versus kein Screening in beiden Interventionsgruppen eine geringere Mortalität als in den eingeschlossenen Studien zeigen würde. Ob und wie sich dies auf den Nutzen eines BAA-Screenings auswirken würde, ist unklar. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

*In einer Stellungnahme wurde darüber hinaus die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Deutschland als kaum beurteilbar bewertet.*

Die Reproduzierbarkeit beziehungsweise Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde bereits im Vorbericht im Kapitel 5 und Kapitel A-4 diskutiert. Wie beschrieben, ist es nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien möglicherweise in Deutschland nicht exakt reproduzierbar sind. Allerdings besteht diesbezüglich Unsicherheit und die

Übertragbarkeit kann im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht abschließend geklärt werden. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.3.3 Überlegungen zur Gestaltung von Screeningprogrammen**

*In einer Stellungnahme wurde betont, dass im Abschnitt „Überlegungen zur Gestaltung von Screeningprogrammen auf Basis von Leitlinien“ auch die Überwachungsintervalle („Surveillance“) kleinerer Aneurysmen beschrieben werden sollten. Diesbezüglich empfahlen die Stellungnehmenden die Leitlinie ESC [92] zu erläutern.*

Die Ausgestaltung des beschriebenen Abschnittes im Vorbericht basierte auf Ergebnissen eines systematischen Reviews. Im Rahmen des Vorberichts wurde nicht systematisch nach Leitlinien recherchiert, sodass die von den Stellungnehmenden zitierte Leitlinie nicht genannt wurde. Wie im Vorbericht beschrieben, unterschieden sich die Intervalle und Grenzwerte beim Management kleinerer BAAs in den Leitlinien sowie in den eingeschlossenen RCTs. Die Untersuchungsstrategie eines BAAs mit einem Durchmesser unter 3 cm wurde in 2 der eingeschlossenen RCTs (Viborg-Studie und Western-Australia-Studie) berichtet. In der Viborg-Studie wurde bei einem BAA mit einem Durchmesser unter 3 cm eine weitere Ultraschalluntersuchung nach 5 Jahren durchgeführt, in der Western-Australia-Studie nach 2 Jahren. In der Leitlinie der ESC wurde empfohlen, eine weitere Ultraschalluntersuchung bei kleineren BAA nach 4 Jahren durchzuführen. Diese Empfehlung basierte auf einem vagen, nicht datengestützten Vorschlag der Autoren der MASS-Studie [35], welcher im Rahmen der MASS-Studie diskutiert wurde. Da die ESC-Leitlinie in diesem Punkt demnach nicht auf Evidenz verweisen kann, ergab sich aus diesem Kommentar keine Änderung im Abschlussbericht.

*In einer weiteren Stellungnahme wurde behauptet, dass bei > 50 % aller Männer mit einer initial nur geringgradigen Erweiterung der Aorta auf 25 bis 29 mm nach 5 Jahren ein Durchmesser von > 30 mm vorläge. Eine geringgradige Erweiterung der abdominalen Aorta sei der statistisch wichtigste Risikofaktor für ein weiteres Wachstum der Aorta. Die Aussagen beruhten auf der Studie von Svensjö et al. 2013 [85].*

Die von den Stellungnehmenden getroffene Aussage zu einer geringgradigen Erweiterung der abdominalen Aorta konnte auf Basis der zitierten schwedischen Studie Svensjö et al. 2013 nicht nachvollzogen werden. Die Studie Svensjö et al. 2013 schloss ausschließlich Frauen im Alter > 70 Jahre ein. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

*Darüber hinaus wurde in der Stellungnahme die Studie Sjøgaard et al. 2012 [117] zitiert, in welcher laut Stellungnehmenden die Autoren schlussfolgerten, dass ein Ultraschall-Screening kosteneffektiv sei und die optimale Wahl einer möglichen Re-Screeningstrategie des Ultraschall-Screenings in weiteren Studien geklärt werden müsse.*

Die Studie Sjøgaard et al. 2012 untersuchte die Kosteneffektivität von 4 Screeningstrategien. Die Autoren schlussfolgerten auf der Basis entscheidungstheoretischer Modellierungen, dass

das BAA-Screening kosteneffektiv sei. Die Studie Sjøgaard et al. 2012 entsprach nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Darüber hinaus war die Analyse der Kosteneffektivität eines Screeningprogramms nicht Ziel des Berichts. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.

#### **A-4.2.3.4 Implementierung eines Screeningprogramms**

*In mehreren Stellungnahmen wurde die Frage nach der Implementierung eines BAA-Screeningprogramms gestellt.*

Wie die Stellungnehmenden selber betonten, waren spezifische Aspekte (Festlegung auf klare Qualitätsstandards, Nachverfolgung im Screening auffälliger und diagnostizierter Personen, Durchführer des Screenings, Bestimmung BAA-Durchmesser, Spezialisierung in der Chirurgie und Zentralisierung der BAA-Therapie), die die Implementierung eines BAA-Screenings betreffen, nicht Aufgabenstellung des vorliegenden Berichts. Das Thema wurde aber bereits im Kapitel 5 angesprochen. Es ergab sich keine Änderung im Abschlussbericht.



## A-5 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma [online]. 09.2008 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/004-014\\_S2\\_Bauchortenaneurysma\\_und\\_Beckenarterienaneurysma\\_09-2008\\_09-2010.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-014_S2_Bauchortenaneurysma_und_Beckenarterienaneurysma_09-2008_09-2010.pdf).
2. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13(3): 452-458.
3. Ouriel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliott J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992; 15(1): 12-18.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11): e463-e654.
5. Zankl AR, Schumacher H, Krumsdorf U, Katus HA, Jahn L, Tiefenbacher CP. Pathology, natural history and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(3): 140-151.
6. Greiner A, Grommes J, Jacobs MJ. Stellenwert der endovaskulären Versorgung abdominalen Aortenaneurysmen. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(8): 119-125.
7. Bryan S, Buxton M, McKenna M, Ashton H, Scott A. Private costs associated with abdominal aortic aneurysm screening: the importance of private travel and time costs. *J Med Screen* 1995; 2(2): 62-66.
8. Eckstein HH, Böckler D, Flessenkämper I, Schmitz-Rixen T, Debus S, Lang W. Ultraschall-Screening abdominalen Aortenaneurysmen. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(41): 657-663.
9. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation* 2009; 119(16): 2202-2208.
10. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010; 52(3): 539-548.

11. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(12): e81260.
12. Anjum A, Von Allmen R, Greenhalgh R, Powell JT. Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *Br J Surg* 2012; 99(5): 637-645.
13. Anjum A, Powell JT. Is the incidence of abdominal aortic aneurysm declining in the 21st century? Mortality and hospital admissions for England & Wales and Scotland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(2): 161-166.
14. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003; 38(2): 329-334.
15. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. *Ann Surg* 1999; 230(3): 289-296.
16. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004; 110(1): 16-21.
17. Norman PE, Spilsbury K, Semmens JB. Falling rates of hospitalization and mortality from abdominal aortic aneurysms in Australia. *J Vasc Surg* 2011; 53(2): 274-277.
18. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012; 56(1): 8-13.
19. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well-defined geographic area. *J Vasc Surg* 2002; 36(2): 291-296.
20. Trenner M, Haller B, Söllner H, Storck M, Umscheid T, Niedermeier H et al. 12 Jahre "Qualitätssicherung BAA" der DGG Teil 1: Trends in Therapie und Outcome des nicht rupturierten abdominellen Aortenaneurysmas in Deutschland zwischen 1999 und 2010. *Gefäßchirurgie* 2013; 18(3): 206-2013.
21. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, Van Sambeek MR, Balm R et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1607-1618.
22. Grundmann RT. Das Bauchortenaneurysma: Prognose, Therapie, Screening, Kosteneffizienz. *Chir Praxis* 2009; 71(1): 119-136.
23. EUnetHTA. Abdominal aorta aneurysm screening [online]. In: HTA Core Model Online. 31.01.2013 [Zugriff: 19.02.2014]. URL: <http://mekat.thl.fi/htacore/106.aspx>.
24. Department of Health (UK). Routine screening in the management of Abdominal Aortic Aneurysms (AAA) [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 19.11.2007 [Zugriff: 25.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN00079388>.

25. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007; 94(6): 696-701.
26. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Erratum: "Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms" (*Br J Surg* 2007; 94(6): 696-701). *Br J Surg* 2007; 94(11): 1443.
27. Scott RA, Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA. The long-term benefits of a single scan for abdominal aortic aneurysm (AAA) at age 65. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(6): 535-540.
28. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995; 82(8): 1066-1070.
29. Scott RAP, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg* 2002; 89(3): 283-285.
30. Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, Day NE, Thompson SG, Ashton HA et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2002; 89(7): 861-864.
31. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RAP et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9345): 1531-1539.
32. Kim LG, Scott RAP, Ashton HA, Thompson SG. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007; 146(10): 699-706.
33. Medical Research Council. Multicentre aneurysm screening study [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 14.01.2013 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <http://controlled-trials.com/ISRCTN37381646>.
34. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7373): 1135.
35. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012; 99(12): 1649-1656.
36. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RAP. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009; 338: b2307.

37. Danish Heart Foundation. Randomised population screening trial for abdominal aortic aneurysm [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 18.05.2010 [Zugriff: 25.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN65822028>.
38. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms: results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23(1): 55-60.
39. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Erratum: "Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial" (*BMJ* 2005; 330(7494): 750). *BMJ* 2005; 331(7521): 876.
40. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 330(7494): 750.
41. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(6): 608-614.
42. Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW. High-risk and low-risk screening for abdominal aortic aneurysm both reduce aneurysm-related mortality: a stratified analysis from a single-centre randomised screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34(1): 53-58.
43. Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010; 97(6): 826-834.
44. Jamrozik K, Norman PE, Spencer CA, Parsons RW, Tuohy R, Lawrence-Brown MM et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. *Med J Aust* 2000; 173(7): 345-350.
45. Australian National Health and Medical Research Council. Western Australian Randomised Controlled Trial of Screening for Abdominal Aortic Aneurysms [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 30.07.2007 [Zugriff: 24.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN16171472>.
46. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ et al. Erratum: "Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm" (*BMJ* 2004; 329(7477): 1259). *BMJ* 2005; 330(7491): 596.
47. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004; 329(7477): 1259.
48. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17(6): 472-475.

49. Kyunghee University Medical Center. The effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in Asian population: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 10.09.2010 [Zugriff: 15.01.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01205945>.
50. Robert Koch-Institut. Rauchen: aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen [online]. 24.05.2011 [Zugriff: 16.07.2014]. (GBE Kompakt; Band 2/4). URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=14007&p\\_sprache=d&p\\_uid=gastg&p\\_aid=95819359&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=14007&p_sprache=d&p_uid=gastg&p_aid=95819359&p_lfd_nr=1)
51. Svensjö S. Screening for abdominal aortic aneurysm [Dissertation]. Uppsala: University; 2013.
52. Karthikesalingam A, Holt PJ, Vidal-Diez A, Ozdemir BA, Poloniecki JD, Hinchliffe RJ et al. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical lessons from a comparison of outcomes in England and the USA. *Lancet* 2014; 383(9921): 963-969.
53. Gray JA, Patnick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ* 2008; 336(7642): 480-483.
54. Debus ES, Nüllen H, Torsello G, Lang W, Flessenkämper I, Hupp T et al. Zur Behandlung des abdominellen Aortenaneurysmas in Deutschland: Qualitätssicherungsdaten 2013. *Gefäßchirurgie* 2014; 19(5): 412-421.
55. Aljabri B, Al Wahaibi K, Abner D, Mackenzie KS, Corriveau MM, Obrand DI et al. Patient-reported quality of life after abdominal aortic aneurysm surgery: a prospective comparison of endovascular and open repair. *J Vasc Surg* 2006; 44(6): 1182-1187.
56. Bohlin S, Fröjd C, Wanhainen A, Björck M. Change in smoking habits after having been screened for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48(2): 138-143.
57. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013; 158(11): 831-838.
58. Johansson M, Hansson A, Brodersen J. Estimating overdiagnosis in screening for abdominal aortic aneurysm: could a change in smoking habits and lowered aortic diameter tip the balance of screening towards harm? *BMJ* 2015; 350: h825.
59. Ferket BS, Grootenboer N, Colkesen EB, Visser JJ, Van Sambeek MR, Spronk S et al. Systematic review of guidelines on abdominal aortic aneurysm screening. *J Vasc Surg* 2012; 55(5): 1296-1304.
60. UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998; 352(9141): 1649-1655.
61. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346(19): 1445-1452.

62. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
63. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
64. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
65. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
66. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
67. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
68. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD002945.
69. Fleming C, Whitlock E, Beil T, Lederle F. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm [online]. 02.2005 [Zugriff: 14.11.2013]. (Evidence Synthesis; Band 35). URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf05/aaascr/aaaser.pdf>.
70. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Sun X, Senger CA, Whitlock EP. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 01.2014 [Zugriff: 10.04.2014]. (Evidence Syntheses; Band 109). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184793/pdf/TOC.pdf>.
71. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010; 52(4): 1103-1108.
72. Viborg Hospital. Randomized preventive vascular screening trial of 65-74 year old men in the central region of Denmark: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 13.01.2010 [Zugriff: 24.07.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662480>.
73. Grøndal N, Sjøgaard R, Henneberg EW, Lindholt JS. The Viborg Vascular (VIVA) screening trial of 65-74 year old men in the central region of Denmark: study protocol. *Trials* 2010; 11: 67.
74. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening reduced abdominal aortic aneurysm mortality: secondary publication; results from a Danish randomized screening trial [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(15): 1641-1644.

75. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160(5): 321-329.
76. Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men: a meta-analysis of the mid- and long-term effects of screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(2): 167-171.
77. Lederle FA. Comment on "Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men". *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(5): 620-621.
78. Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJ. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2011; 98(11): 1517-1525.
79. Collins RE, Lopez LM, Marteau TM. Emotional impact of screening: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11: 603.
80. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161(4): 281-290.
81. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41(Suppl 1): S1-S58.
82. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(3): 236-244.
83. Bulbulia R. The prevalence of AAA and PAD among 4 million screened US adults and the importance of smoking as a risk factor [Vortrag]. 4th Munich Aortic & Carotid Conference: where doctors meet science; 05.-06.12.2014; München, Deutschland.
84. Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2014; 101(10): 1230-1237.
85. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *Br J Surg* 2013; 100(3): 367-372.
86. Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 06.01.2015 [Epub ahead of print].
87. Mofidi R, Goldie VJ, Kelman J, Dawson AR, Murie JA, Chalmers RT. Influence of sex on expansion rate of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007; 94(3): 310-314.
88. Gokani VJ, Sidloff D, Bath MF, Bown MJ, Sayers RD, Choke E. A retrospective study: factors associated with the risk of abdominal aortic aneurysm rupture. *Vascul Pharmacol* 05.12.2014 [Epub ahead of print].

89. Linné A, Lindström D, Hultgren R. High prevalence of abdominal aortic aneurysms in brothers and sisters of patients despite a low prevalence in the population. *J Vasc Surg* 2012; 56(2): 305-310.
90. Sakalihasan N, Defraigne JO, Kerstenne MA, Cheramy-Bien JP, Smelser DT, Tromp G et al. Family members of patients with abdominal aortic aneurysms are at increased risk for aneurysms: analysis of 618 probands and their families from the Liege AAA Family Study. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(4): 787-797.
91. Salo JA, Soisalon-Soininen S, Bondestam S, Mattila PS. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 637-642.
92. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014; 35(41): 2873-2926.
93. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks of aortic aneurysms among siblings in a nationwide Swedish study. *Genet Med* 2006; 8(1): 43-49.
94. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2009; 49(1): 47-50.
95. Bekkers SC, Habets JH, Cheriex EC, Palmans A, Pinto Y, Hofstra L et al. Abdominal aortic aneurysm screening during transthoracic echocardiography in an unselected population. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(5): 389-393.
96. Dall'Olmo C, Ippolito A, McIlduff J, Kinning W, Fortin G, Garner S et al. EPics I Study: evaluation of possible abdominal aortic aneurysms (in patients who have undergone previous CABG). *Vascular Disease Management* 2007; 4(1).
97. Dijos M, Pucheux Y, Lafitte M, Reant P, Prevot A, Mignot A et al. Fast track echo of abdominal aortic aneurysm using a real pocket-ultrasound device at bedside. *Echocardiography* 2012; 29(3): 285-290.
98. Durieux R, Van Damme H, Labropoulos N, Yazici A, Legrand V, Albert A et al. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with three-vessel coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(3): 273-278.
99. Hansen WH, Behrenbeck T, Spittell PC, Gilman G, Seward JB. Biphasic Doppler pattern of the descending thoracic aorta: a new echocardiographic finding in patients with aortic valve stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8): 860-864.
100. Long A, Bui HT, Barbe C, Henni AH, Journet J, Metz D et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm and large infrarenal aorta in patients with acute coronary syndrome and proven coronary stenosis: a prospective monocenter study. *Ann Vasc Surg* 2010; 24(5): 602-608.



101. Monney P, Hayoz D, Tinguely F, Cornuz J, Haesler E, Mueller XM et al. High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysms in patients hospitalised for surgical coronary revascularisation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(1): 65-68.
102. Chun KC, Samadzadeh KM, Nguyen AT, Lee ES. Abdominal aortic aneurysm screening in the United States. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 534-539.
103. Earnshaw JJ. The National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 528-533.
104. Eckstein HH, Reeps C, Zimmermann A, Söllner H. Ultraschallscreening auf abdominale Aortenaneurysmen (AAA). *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 515-527.
105. Flessenkämper I, Söllner H, Eckstein HH. Klinische Risikoindikatoren für die Entstehung abdominalen Aortenaneurysmen. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 549-557.
106. Jawien A, Formankiewicz B, Dereziński T, Migdalski A, Brazis P, Woda L. Abdominal aortic aneurysm screening program in Poland. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 545-548.
107. Lühnen J, Richter T, Mühlhauser I. Ethische Aspekte des Screenings auf abdominale Aortenaneurysmen (AAA). *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 586-592.
108. Trenner M, Haller B, Söllner H, Storck M, Umscheid T, Niedermeier H et al. 12 Jahre „Qualitätssicherung BAA“ der DGG; Teil 2: Trends in Therapie und Outcome des rupturierten abdominalen Aortenaneurysmas in Deutschland zwischen 1999 und 2010. *Gefässchirurgie* 2013; 18(1): 372-380.
109. Trenner M, Haller B, Söllner H, Storck M, Umscheid T, Niedermeier H et al. 12 Jahre Qualitätssicherung zum rupturierten und nicht rupturierten abdominalen Aortenaneurysma der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG); Teil 3: Prädiktoren für das perioperative Ergebnis unter besonderer Berücksichtigung der Fallzahl/Jahr. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 573-585.
110. Svensjö S. Abdominal aortic aneurysm screening in Sweden. *Gefässchirurgie* 2014; 19(6): 540-544.
111. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-1701.
112. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-S45.
113. Lucarotti ME, Heather BP, Shaw E, Poskitt KR. Psychological morbidity associated with abdominal aortic aneurysm screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(6): 499-501.

114. Wanhainen A, Rosen C, Rutegard J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. *Ann Vasc Surg* 2004; 18(3): 287-293.
115. Spencer CA, Norman PE, Jamrozik K, Tuohy R, Lawrence-Brown M. Is screening for abdominal aortic aneurysm bad for your health and well-being? *ANZ J Surg* 2004; 74(12): 1069-1075.
116. Brownsword R, Earnshaw JJ. The ethics of screening for abdominal aortic aneurysm in men. *J Med Ethics* 2010; 36(12): 827-830.
117. Sjøgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ* 2012; 345: e4276.
118. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
119. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

## A-6 Studienlisten

### A-6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Chichester

Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007; 94(6): 696-701.

Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Erratum: "Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms" (*Br J Surg* 2007; 94(6): 696-701). *Br J Surg* 2007; 94(11): 1443.

Department of Health (UK). Routine screening in the management of Abdominal Aortic Aneurysms (AAA) [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 19.11.2007 [Zugriff: 25.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN00079388>.

Scott RA, Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA. The long-term benefits of a single scan for abdominal aortic aneurysm (AAA) at age 65. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(6): 535-540.

Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995; 82(8): 1066-1070.

Scott RAP, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg* 2002; 89(3): 283-285.

Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, Day NE, Thompson SG, Ashton HA et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2002; 89(7): 861-864.

#### MASS

Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RAP et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9345): 1531-1539.

Kim LG, Scott RAP, Ashton HA, Thompson SG. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007; 146(10): 699-706.

Medical Research Council. Multicentre aneurysm screening study [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 14.01.2013 [Zugriff: 25.09.2014]. URL: <http://controlled-trials.com/ISRCTN37381646>.

Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7373): 1135.

Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012; 99(12): 1649-1656.

Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RAP. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009; 338: b2307.

### **Viborg**

Danish Heart Foundation. Randomised population screening trial for abdominal aortic aneurysm [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 18.05.2010 [Zugriff: 25.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN65822028>.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms: results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23(1): 55-60.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 330(7494): 750.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Erratum: "Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial" (*BMJ* 2005; 330(7494): 750). *BMJ* 2005; 331(7521): 876.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(6): 608-614.

Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW. High-risk and low-risk screening for abdominal aortic aneurysm both reduce aneurysm-related mortality: a stratified analysis from a single-centre randomised screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34(1): 53-58.

Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010; 97(6): 826-834.

### **Western Australia**

Australian National Health and Medical Research Council. Western Australian Randomised Controlled Trial of Screening for Abdominal Aortic Aneurysms [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 30.07.2007 [Zugriff: 24.07.2014]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN16171472>.

Jamrozik K, Norman PE, Spencer CA, Parsons RW, Tuohy R, Lawrence-Brown MM et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. *Med J Aust* 2000; 173(7): 345-350.

Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ et al.  
Erratum: "Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm" (BMJ 2004; 329(7477): 1259). BMJ 2005; 330(7491): 596.

Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ et al.  
Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. BMJ 2004; 329(7477): 1259.

**A-6.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten**

Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD002945.

Fleming C, Whitlock E, Beil T, Lederle F. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm [online]. 02.2005 [Zugriff: 14.11.2013]. (Evidence Synthesis; Band 35). URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf05/aaascr/aaaser.pdf>.

Guirguis-Blake JM, Beil TL, Sun X, Senger CA, Whitlock EP. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 01.2014 [Zugriff: 10.04.2014]. (Evidence Syntheses; Band 109). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184793/pdf/TOC.pdf>.

Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2010; 52(4): 1103-1108.

### **A-6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**

#### **E1**

1. UK Small Aneurysm Trial Participants. The U.K. Small Aneurysm Trial: design, methods and progress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9(1): 42-48.
2. UK Small Aneurysm Trial Participants. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998; 352(9141): 1656-1660.
3. UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998; 352(9141): 1649-1655.
4. UK Small Aneurysm Trial Participants. Smoking, lung function and the prognosis of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19(6): 636-642.

#### **E2**

1. Vammen S, Lindholt JS, Østergaard LJ, Fasting H, Henneberg EW. Reduction of the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms with roxithromycin: results from a randomized controlled trial [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(50): 5916-5919.

#### **E3**

entfällt

#### **E4**

1. Grøndal N, Sjøgaard R, Henneberg EW, Lindholt JS. The Viborg Vascular (VIVA) screening trial of 65-74 year old men in the central region of Denmark: study protocol. *Trials* 2010; 11: 67.
2. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(1): 79-83.

#### **E5**

1. Detection of abdominal aortic aneurysm: a Canadian Study Group on periodical medical examination [Französisch]. *Union Med Can* 1992; 121(6): 350-357, 388.
2. Screening for abdominal aortic aneurysms: a review. *ACP J Club* 1992; 116(2): 21.
3. Al-Zahrani HA, Rawas M, Maimani A, Gasab M, Aba al Khail BA. Screening for abdominal aortic aneurysm in the Jeddah area, western Saudi Arabia. *Cardiovasc Surg* 1996; 4(1): 87-92.
4. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1991 update; 5: screening for abdominal aortic aneurysm. *CMAJ* 1991; 145(7): 783-789.

5. Chichester Aneurysm Screening Group, Viborg Aneurysm Screening Study, Western Australian Abdominal Aortic Aneurysm Program, Multicentre Aneurysm Screening Study. A comparative study of the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United Kingdom, Denmark, and Australia. *J Med Screen* 2001; 8(1): 46-50.
6. Collin J. The Oxford Screening Program for aortic aneurysm and screening first-order male siblings of probands with abdominal aortic aneurysm. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 800: 36-43.
7. Collins CG, Leahy AL. Screening of abdominal aortic aneurysms. *Surgeon* 2006; 4(2): 83-85.
8. Dabare D, Lo TT, McCormack DJ, Kung VW. What is the role of screening in the management of abdominal aortic aneurysms? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(4): 399-405.
9. Eckstein HH, Böckler D, Flessenkämper I, Schmitz-Rixen T, Debus S, Lang W. Ultrasonographic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(41): 657-663.
10. Guirguis-Blake J, Wolff TA. Screening for abdominal aortic aneurism. *Am Fam Physician* 2005; 71(11): 2154-2155.
11. Hyhlik-Dürr A, Debus S, Eckstein HH, Lang W, Schmitz-Rixen T, Böckler D. Screening des abdominellen Aortenaneurysmas mit Ultraschall: Zahlen, Daten, Fakten. *Zentralbl Chir* 2010; 135(5): 403-408.
12. Knaut AL, Kendall JL, Patten R, Ray C. Ultrasonographic measurement of aortic diameter by emergency physicians approximates results obtained by computed tomography. *J Emerg Med* 2005; 28(2): 119-126.
13. Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. Screening for abdominal aortic aneurysm [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(13): 1915-1919.
14. Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men: a meta-analysis of the mid- and long-term effects of screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(2): 167-171.
15. Lindholt JS, Norman PE. Meta-analysis of postoperative mortality after elective repair of abdominal aortic aneurysms detected by screening. *Br J Surg* 2011; 98(5): 619-622.
16. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17(6): 472-475.
17. Maceira-Rozas MC, Atienza-Merino G. Screening for abdominal aortic aneurysm in a population at risk: a systematic review [Spanisch]. *Angiologia* 2008; 60(3): 165-176.
18. Norman PE, Castleden WM, Lawrence-Brown MM. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Aust N Z J Surg* 1992; 62(5): 333-337.



19. Settembrini P, Ronchetti E, Galli G, Codemo R, Roveri S, Olivari N et al. General population based screening for abdominal aortic aneurysms: randomized ultrasound study in Italy ("Asola") [Italienisch]. *Chirurgia (Bucur)* 1992; 5(10): 592-597.
20. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Screening for abdominal aortic aneurysm [online]. 17.09.2008 [Zugriff: 14.02.2014]. (SBU Alert Reports; Band 2008-04). URL: [http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Screening\\_Abdominal\\_Aortic\\_Aneurysm\\_200804.pdf](http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Screening_Abdominal_Aortic_Aneurysm_200804.pdf).
21. Takagi H, Kawai N, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm: screening reduces all cause mortality in men. *BMJ* 2007; 335(7626): 899.
22. Takagi H, Kawai N, Umemoto T. Regarding "Screening for abdominal aortic aneurysm in Canada". *J Vasc Surg* 2008; 47(6): 1376-1377.
23. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces mortality: meta-analyses of randomized, controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): 132-133.

## **E6**

1. Cina CS, Devereaux PJ. Review: population-based screening for abdominal aortic aneurysm reduces cause-specific mortality in older men. *ACP J Club* 2005; 143(1): 11.
2. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm [Spanisch]. *Anales de Patologia Vascul* 2009; 3(2): 127-136.
3. Jawien A. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Phlebology* 2013; 20(1): 6.
4. Kirkpatrick J. Cardiovascular disease and mortality in older adults with small abdominal aortic aneurysms detected by ultrasonography: the Cardiovascular Health Study. *J Insur Med* 2001; 33(2): 198-199.

## **A1**

1. Bryan S, Buxton M, McKenna M, Ashton H, Scott A. Private costs associated with abdominal aortic aneurysm screening: the importance of private travel and time costs. *J Med Screen* 1995; 2(2): 62-66.
2. Couto E, Duffy SW, Ashton HA, Walker NM, Myles JP, Scott RAP et al. Probabilities of progression of aortic aneurysms: estimates and implications for screening policy. *J Med Screen* 2002; 9(1): 40-42.
3. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142(3): 203-211.
4. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Br J Surg* 2014; 101(8): 976-982.

5. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160(5): 321-329.
6. Henderson RG, Smith GN. Screening for abdominal aneurysm. *J Fam Pract* 1996; 42(4): 350-351.
7. Jacobs LA, Jamrozik K, Norman PE, Lawrence Brown M, Dickinson JA. A randomised trial of screening for abdominal aortic aneurysms. In: ASUM (Ed). *Basics and beyond : 26th Annual Scientific Meeting, Brisbane, Friday 6 Sept. to Sunday 8 Sept. 1996, book of proceedings*. Willoughby: Australasian Society for Ultrasound in Medicine; 1996. S. 48.
8. Kim LG, Scott RAP, Ashton HA, Thompson SG. A prolonged mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm: seven-year follow-up of the MASS trial. In: *Yearbook 2006*. London: The Vascular Society of Great Britain & Ireland; 2006. S. 77.
9. Kim LG, Scott RAP, Thompson SG, Collin J, Morris GE, Sutton GL et al. Implications of screening for abdominal aortic aneurysms on surgical workload. *Br J Surg* 2005; 92(2): 171-176.
10. Kim LG, Thompson SG, Marteau TM, Scott RAP. Screening for abdominal aortic aneurysms: the effects of age and social deprivation on screening uptake, prevalence and attendance at follow-up in the MASS trial. *J Med Screen* 2004; 11(1): 50-53.
11. Lawrence-Brown MM, Norman PE, Jamrozik K, Semmens JB, Donnelly NJ, Spencer C et al. Initial results of ultrasound screening for aneurysm of the abdominal aorta in Western Australia: relevance for endoluminal treatment of aneurysm disease. *Cardiovasc Surg* 2001; 9(3): 234-240.
12. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161(4): 281-290.
13. Lindholt J, Juul S, Fasting H, Henneberg E. Costs, benefits, and effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysms: results from a randomised population screening trial. In: *XVII Annual Meeting and Course on Vascular Surgical Techniques; 05.-07.09.2003; Dublin, Irland*. European Society for Vascular Surgery; 2003. S. 63.
14. Lindholt JS. Relatively high pulmonary and cardiovascular mortality rates in screening-detected aneurysmal patients without previous hospital admissions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(1): 94-99.
15. Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2001; 88(11): 1472-1475.
16. Lindholt JS, Fasting H, Henneberg EW, Juul S. Preliminary results of screening for abdominal aortic aneurysm in Viborg County [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1997; 159(13): 1920-1923.

17. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Hospital based screening of 65-73 year old men for abdominal aortic aneurysms in the county of Viborg, Denmark. *J Med Screen* 1996; 3(1): 43-46.
18. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening reduced abdominal aortic aneurysm mortality: secondary publication; results from a Danish randomized screening trial [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(15): 1641-1644.
19. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on five year results from a randomised hospital based mass screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(1): 9-15.
20. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Vammen S, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysm: results from a randomized screening trial [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(6): 579-583.
21. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(4): 369-373.
22. Norman PE, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, Hyde Z, Jamrozik K. Cohort profile: the Health In Men Study (HIMS). *Int J Epidemiol* 2009; 38(1): 48-52.
23. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence BM, Le MM. Results of the Western Australian trial of screening for abdominal aortic aneurysms. *ANZ J Surg* 2005; 75(Suppl S1): A116.
24. Roberts A. Vascular disease: could AAA screening reduce mortality? *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(4): 187.
25. Spencer CA, Jamrozik K, Norman PE, Lawrence-Brown MM. The potential for a selective screening strategy for abdominal aortic aneurysm. *J Med Screen* 2000; 7(4): 209-211.
26. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(4): 357-365.
27. Thompson SG. Screening for abdominal aortic aneurysm (AAA) in older men reduced AAA mortality at 13 years. *ACP J Club* 2013; 159(2): JC11.
28. Vammen S, Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. Screening for abdominal aortic aneurysms: an analysis of the private and indirect costs in a hospital-based screening program. *Int J Angiol* 2001; 10(4): 246-249.
29. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink AB, Quick CR et al. Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *J Med Screen* 1999; 6(1): 50-54.

30. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 2000; 87(2): 195-200.

#### **A-6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen**

##### **E5**

1. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Abdominal aorta aneurysm screening [online]. In: HTA Core Model Online. [Zugriff: 19.02.2014]. URL: <http://mekat.thl.fi/htacore/ViewCover.aspx?id=106>.
2. Böckler D, Lang W, Debus ES, Flessenkämper I, Florek HJ, Noppeney T et al. Randomisierte Studien mit EBM-Level I beweisen es: ein Screeningprogramm für abdominelle Aortenaneurysmen ist sinnvoll. Gefässchirurgie 2009; 14(5): 350-361.
3. Brearley S. Should we screen for abdominal aortic aneurysm? Yes. BMJ 2008; 336(7649): 862.
4. Centers for Medicare & Medicaid Services. Abdominal aortic aneurysm screening [online]. [Zugriff: 19.02.2014]. URL: <http://www.medicare.gov/coverage/ab-aortic-aneurysm-screening.html>.
5. Henriksson M, Lundgren F. Decision-analytical model with lifetime estimation of costs and health outcomes for one-time screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men. Br J Surg 2005; 92(8): 976-983.
6. Madaric J, Vulev I, Bartunek J, Mistrik A, Verhamme K, De Bruyne B et al. Frequency of abdominal aortic aneurysm in patients >60 years of age with coronary artery disease. Am J Cardiol 2005; 96(9): 1214-1216.
7. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. Circulation 2007; 115(22): 2865-2869.
8. Thanos J, Rebeira M, Shragge BW, Urbach D. Vascular ultrasound screening for asymptomatic abdominal aortic aneurysm. Healthc Policy 2008; 4(2): 75-83.

##### **E6**

1. Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2011; 53(4): 1164-1165.

## A-7 Suchstrategien

### A-7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken erfolgte am 01.12.2014.

#### Embase

##### Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2014 November 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [118] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [118] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Abdominal Aorta Aneurysm/
2	(abdominal* adj1 aort* adj3 aneurysm*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Screening/
5	Screening Test/
6	Mass Screening/
7	Ultrasound/
8	screening*.ti,ab.
9	(ultraso* adj3 scan*).ti,ab.
10	or/4-9
11	and/3,10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	meta analysis*.mp.
16	search*.tw.
17	review.pt.
18	or/15-17
19	or/14,18
20	and/11,19
21	20 not MEDLINE*.cr.

## MEDLINE

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 26, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 19, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [118]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [119] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Aortic Aneurysm, Abdominal/
2	(abdominal* adj1 aort* adj3 aneurysm*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	ultrasonography.fs.
6	screening*.ti,ab.
7	(ultraso* adj3 scan*).ti,ab.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	randomized controlled trial.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	(animals not (humans and animals)).sh.
16	14 not 15
17	meta analysis.mp,pt.
18	search*.tw.
19	review.pt.
20	or/17-19
21	or/16,20
22	and/9,21

**PubMed****Suchoberfläche: NLM**

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

#	Searches
1	Search abdominal*[tiab] AND aort*[tiab] AND aneurysm*[tiab]
2	Search screening*[tiab]
3	Search ultraso*[tiab] AND scan*[tiab]
4	Search #1 AND (#2 OR #3)
5	Search random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[tiab] or groups[tiab]
6	Search meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab]
7	Search #4 AND (#5 OR #6)
8	Search #7 NOT Medline[sb]

**The Cochrane Library****Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 12 of 12, December 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 11 of 12, November 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 4 of 4, October 2014
- Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2014

#	Searches
1	MeSH descriptor: [Aortic Aneurysm, Abdominal] this term only
2	(abdominal* near/1 aort* near/3 aneurysm*):ti,ab
3	abdominal* near/1 aort* near/3 aneurysm*
4	#1 or #2
5	#1 or #3
6	MeSH descriptor: [Mass Screening] this term only
7	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Ultrasonography - US]
8	screening*:ti,ab
9	screening*
10	(ultraso* near/3 scan*):ti,ab
11	ultraso* near/3 scan*
12	#6 or #7 or #8 or #10



#	Searches
13	#6 or #7 or #9 or #11
14	#4 and #12 in Trials
15	#4 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
16	#5 and #13 in Other Reviews
17	#5 and #13 in Technology Assessments

## A-7.2 Suche in Studienregistern

Die letzte Suche in Studienregistern erfolgte am 03.12.2014.

### **ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
abdominal aortic aneurysm AND (screening OR scan)

### **International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- Internetadresse: <http://www.who.int/ictrp/en/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
abdominal aortic aneurysm AND screening OR abdominal aortic aneurysm AND scan

### **EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- Internetadresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
abdominal aortic aneurysm AND (screening OR scan)

## A-8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

### A-8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gorenoi, Vitali <sup>2</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Grundmann, Reinhart T. <sup>2</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hagen, Anja <sup>2</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein

---

<sup>2</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.