



Prostatakrebscreening mittels PSA-Test

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S19-01
Version: 1.0
Stand: 24.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Prostatakrebscreening mittels PSA-Test

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.04.2019

Interne Auftragsnummer

S19-01

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	3
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	4
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Definition Überdiagnosen.....	5
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Gewichtung des Nutzens und des Schadens des PSA- Screenings: a) Wie kann eine angemessene Gewichtung begründet werden? b) Wie ist der fehlende Effekt bezüglich der Gesamtmortalität einzuordnen?	12
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Berücksichtigung der neueren Screeningstrategien: a) Welche Änderungen könnten sinnvoll sein und wie gut sind eventuelle Auswirkungen belegt? b) Was sind die Gründe für die Einschätzung, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakrebscreenings mittels PSA-Test durch diese Neuerungen verbessert wird?	25
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	33
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia (benigne Prostatahyperplasie)
BRCA-2	Breast Cancer Associated Gene 2 (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 2)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
DKK	Deutscher Krebskongress
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomised study of Screening for Prostate Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humane Papillomaviren
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MISCAN	MIcrosimulation SCreening ANalysis
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomografie)
MRT	Magnetresonanztomografie
NND	Number needed to diagnose
NNI	Number needed to invite
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	prostataspezifisches Antigen
QALY	Quality-adjusted Life Year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
TURP	Transurethral Resection of the Prostate (transurethrale Prostataresektion)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 06.01.2020 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 20.12.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.02.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 18 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Eine Stellungnahme wurde nicht dargestellt, da sie zahlreiche personenbezogene Daten enthält. Alle anderen 17 Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 27.02.2020 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Althoff, Katrin	G-BA
Dahm, Philipp	Evidence Foundation, Cleveland Heights OH, USA
Fleer, Daniel	IQWiG
Grimm, Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
Hammerer, Peter	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e. V. (AUO), Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)
Kersting, Thomas	Beckmann Coulter Inc.
Krochmann, Nils	Janssen-Cilag GmbH
Ohlwein, Simone	IQWiG
Paschen, Ulrike	IQWiG
Plinke, Gunnar	IQWiG
Sturtz, Sibylle	IQWiG
Rassweiler, Jens	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)
Recker, Franz	privat
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Schimmöller, Lars	Deutsche Röntgengesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)
Skoetz, Nicole	Universität zu Köln
Srirangan, Dheban	Janssen-Cilag GmbH
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Bayerische Urologenvereinigung e. V. (BayUro)
Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BvDU)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)
European Association of Urology (EAU)
Huber, Gerald (Privatperson)
Karig, Franz (Privatperson)
Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)
Schweizerische Gesellschaft für Urologie (Swiss Urology)
Société Luxembourgeoise d'Urologie (SLU) – Luxemburger Gesellschaft für Urologie
Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e.V (SWDGU)
Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V.

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Definition Überdiagnosen
TOP 2	Gewichtung des Nutzens und des Schadens des PSA-Screenings: a) Wie kann eine angemessene Gewichtung begründet werden? b) Wie ist der fehlende Effekt bezüglich der Gesamtmortalität einzuordnen?
TOP 3	Berücksichtigung der neueren Screeningstrategien: a) Welche Änderungen könnten sinnvoll sein und wie gut sind eventuelle Auswirkungen belegt? b) Was sind die Gründe für die Einschätzung, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakrebscreenings mittels PSA-Test durch diese Neuerungen verbessert wird?
TOP 4	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 27.02.2020, 13:00 bis 14:55 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
 Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie herzlich zur wissenschaftlichen Erörterung des Berichts zum PSA-Screening. Mein Name ist Jürgen Windeler.

Ich möchte einige Vorbemerkungen machen, weil, soweit ich mich umgucke, die meisten, die ich hier sehe, an solch einer Erörterung hier noch nicht teilgenommen haben.

Der erste Punkt: Wir machen diese wissenschaftlichen Erörterungen prioritär dafür, um Fragen, die uns aus den Stellungnahmen übriggeblieben sind, hier noch mal anzusprechen. Also, wenn Sie so übliche Anhörungen kennen, wo man noch mal seine ganzen Stellungnahmen vorliest und noch mal alles vorträgt, das brauchen wir hier nicht. Sie können davon ausgehen, dass wir Ihre Stellungnahmen gelesen, sorgfältig studiert haben, meinen, dass wir das meiste verstanden haben. Deswegen bringen wir hier die Dinge zur Sprache, die wir entweder nicht verstanden haben – das ist bei den Punkten eigentlich auch nicht richtig der Fall –, aber eben Punkte, die wir für relevant und wichtig finden, weil sie die zentralen Punkte betreffen, hier noch mal anzusprechen.

Die Erörterung wird im Wortprotokoll aufgezeichnet. Wir werden das Wortprotokoll veröffentlichen. Wir haben Sie bei der Einladung darauf hingewiesen. Ich gehe davon aus, dass Sie mit der Veröffentlichung inklusive Namensnennungen einverstanden sind, wenn nicht, dann müsste ich Sie bitten, die Erörterung nicht weiter zu verfolgen, weil das die Voraussetzung dafür ist, dass wir das veröffentlichen können. Wir machen das in dieser Weise seit 15 Jahren mit guten Ergebnissen. Es ist auch manchmal ganz interessant, dass man noch mal die Erörterung von vor fünf oder zehn Jahren nachlesen und gucken kann, was da so geäußert worden ist. Das mache ich allerdings nicht jeden Tag.

Für den Protokollanten, für das Band ist es wichtig, dass Sie bitte bei jeder Wortmeldung Ihren Namen sagen, damit das zuzuordnen ist.

Wir haben einen Punkt „Verschiedenes“, wo Dinge über die unmittelbar angesprochenen Themen hinaus adressiert werden können, wenn Sie das möchten.

Wir haben grob zwei Stunden Zeit. Wenn wir ein bisschen länger brauchen, ist es nicht schlimm, wenn wir weniger brauchen, ist es auch nicht schlimm.

Gibt es Fragen zum Ablauf?

Franz Recker: Ich bin Mitglied der ERSPC in der Schweiz und möchte Sie fragen, unter welchem Punkt wir Ihren Vorbericht im Detail diskutieren können.

Moderator Jürgen Windeler: Wir werden den Vorbericht hier nicht im Detail diskutieren. Das ist auch nicht der Platz. Der Vorbericht ist in einem Stellungnahmeverfahren zur Stellungnahme geschickt worden. Sie haben alle Gelegenheit gehabt, schriftlich dazu mehr oder weniger detailliert mit Quellenangaben, mit Argumenten Stellung zu nehmen. Wir werden uns

mit diesen Argumenten auseinandersetzen. Wir werden auch ein schriftliches Dokument veröffentlichen, woraus hervorgeht, wie wir mit einzelnen Argumenten aus Stellungnahmen umgegangen sind, aber den Vorbericht als solchen werden wir inhaltlich nicht diskutieren, hier nicht und auch sonst nicht. Beantwortet das Ihre Frage?

Wie gesagt, unter „Verschiedenes“ besteht die Möglichkeit, dass Sie den einen oder anderen Punkt noch einmal ansprechen. Auch das kann nicht in beliebige Detailtiefe gehen, aber dort besteht durchaus die Möglichkeit, dass Sie noch mal Punkte ansprechen, die vorher vielleicht nicht diskutiert worden sind.

Franz Recker: Das hat ja gesundheitspolitisch sehr große Auswirkungen, was Sie hier geschrieben haben. Insofern glaube ich, dass es eminent wichtig ist, dass wir im Detail diskutieren. Ich glaube auch, dass diese zwei Stunden nicht ausreichen.

Moderator Jürgen Windeler: Das mag sein. Deswegen werden wir das hier in der Form nicht machen. Sie wissen, dass dieser Bericht die Grundlage dafür ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss über das Thema diskutiert, sich eine Meinung verschafft, auch noch mal Sachverständige dazu lädt, einen Richtlinienentwurf macht. Dort gibt es noch einmal ein Stellungnahmeverfahren. Auch diese Richtlinie wird, soweit ich das übersehe, nicht im Detail diskutiert werden, sondern noch mal in ein Stellungnahmeverfahren gehen. Ich muss gestehen, dass ich eigentlich diese Form von Möglichkeiten, sich einzubringen, diese Möglichkeit, sich an verschiedensten Stellen zu äußern, für angemessen und ausreichend halte.

Gibt es andere Punkte, die Sie zum Vorgehen noch ansprechen wollen? – Gut. Dann würde ich in die Tagesordnung eintreten wollen.

Ich rufe auf:

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Definition Überdiagnosen

Die Aufnahme dieses Punktes in die Tagesordnung hat einen konkreten Grund. Der Grund ist der, dass das Institut, aber auch ich persönlich eine Reihe von Rückmeldungen bekommen habe - außerhalb der Stellungnahmen wohl gemerkt -, auch gelesen habe, auch Briefe bekommen habe von Betroffenen, von Kollegen, aus denen deutlich geworden ist, dass über die Frage, was eigentlich Überdiagnose ist, offenbar ein großes Unverständnis und großes Missverständnis herrscht.

Ich habe insbesondere zwei Punkte gelesen. Der eine Punkt ist, dass Überdiagnosen als quasi falsche Diagnosen im Sinne von Verdachtsfällen interpretiert worden sind. Und ich habe einen anderen Punkt gelesen, der mir auch noch wichtig ist, den ich gleich noch mal klären möchte, dass quasi der Umstand einer Überdiagnostik und Übertherapie im Zusammenhang mit Überdiagnosen irgendwie einen Vorwurf in Richtung der urologischen oder anderen Fachkollegen sei. Das ist nicht der Fall, um das mal klar zu sagen. Deswegen ist mir noch mal

wichtig, kurz zu sortieren – vielleicht sind wir uns dann schnell einig –, was Überdiagnosen sind.

Als Anknüpfungspunkt möchte ich aus einer Definition zitieren, die wir auf unserer Internetseite, was die Gesundheitsinformationen angeht, stehen haben. Dort gibt es übrigens auch ein kleines Video dazu, was das ist. Diese Definition heißt:

„Eine Überdiagnose ist die Diagnose einer Erkrankung, die sich ohne eine Untersuchung, also insbesondere ohne eine Screeninguntersuchung, nie bemerkbar gemacht oder keine Beschwerden ausgelöst hätte. Überdiagnosen können schaden, wenn sie psychisch belastende und überflüssige Behandlungen nach sich ziehen.“

„Überflüssige Behandlungen“ wiederum heißt nicht, dass sie in dieser Situation nicht gerechtfertigt sind - das ist eine Situation, die kann man nicht ändern -, aber überflüssig eben in der Weise, dass dieser Mensch oder in unserer Situation der Mann diese Erkrankung gar nicht erlebt hätte.

Sortiert wäre das für mich, dass erstens eine Überdiagnose eine richtige Diagnose ist. Also, hier ist ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden, nicht ein Verdachtsfall, auch nicht eine überflüssige Strahlentherapie bei einem Mann, der gar keinen Krebs hatte, alles das nicht. Es ist eine richtige Diagnose.

Der zweite Punkt ist: Daraus folgt ein Stück weit, Überdiagnosen sind eine unvermeidbare Konsequenz von Früherkennungsmaßnahmen, jeder Früherkennungsmaßnahme. Das gilt für Brustkrebs, das gilt für das Melanom, das gilt für alle anderen auch. Es ist unvermeidbar, dass es solche Fälle gibt.

Das Bedauerliche ist, was die Diskussion auch nicht einfacher macht, dass man natürlich einem Einzelfall niemals ansehen wird, ob es eine Überdiagnose gewesen ist oder nicht.

Der dritte Punkt ist – den habe ich schon erwähnt –: Da es eine unvermeidliche Konsequenz ist, solche Fälle aufzudecken, und da es sich um richtige Krebsfälle handelt, ist auch klar, dass die inhaltlich angemessene leitliniengerechte Therapie solcher Fälle, die man trotzdem als Übertherapie bezeichnen muss, eine angemessene Therapie ist, also kein Kunstfehler oder keine Kritik. Ein Kollege hat mir geschrieben, es wäre eine Beleidigung. Also, es ist unter Umständen – ich gehe jedenfalls davon aus – eine richtige Therapie dieses Falles, die eben nur – theoretisch – nicht erforderlich gewesen wäre, weil dieser Mensch diese Erkrankung gar nicht erlebt hätte.

Das als Eckpunkte von Überdiagnosen, ohne sie jetzt irgendwie werten zu wollen.

Meine Frage an Sie oder an die Runde, an jeden einzelnen: Ist das ein Verständnis von Überdiagnosen, dem Sie zustimmen, oder würden Sie sagen, es fehlt was, oder würden Sie sagen, das ist ganz falsch? Nur damit wir uns am Anfang einmal darauf verständigen und es nicht immer wieder durcheinanderbekommen.

Jens Rassweiler: Wir haben uns auch mal Gedanken dazu gemacht, wie man das für das Prostatakarzinom macht. Sie haben es jetzt mal generell beschrieben. Das würde ja im Prinzip dem latenten Prostatakarzinom, das bei der Autopsie entdeckt wird, ungefähr entsprechen, dass man sagt, okay, der Patient ist an was anderem verstorben und hat das auch nie gemerkt. Das definieren wir ja als ein latentes. Die Frage ist – und das ist jetzt in der Diskussion wichtig –, es ist wohl nicht das insignifikante Prostatakarzinom, also niedrigvolumig, Gleason-6-Tumor, den wir dann finden, wo auch diskutiert wird, dass da keine Therapie ist, oder es ist auch nicht die Diagnose jeglichen Low-Risk-Prostatakarzinoms. Das ist genau die Frage. Wenn wir das machen, dann kommen wir in die Diskussion: Wie viele Low-Risk-Karzinome haben wir? Wie gut können wir uns darauf verlassen? Das wird ja gerne in der Literatur gleichgesetzt. Da sollte man sich vielleicht hier mal davon abgrenzen, dass man sagt, wir meinen wirklich das latente Prostatakarzinom, wo wir vielleicht Autopsiedaten von der Häufigkeit haben.

Peter Hammerer: Ich glaube, wir stimmen alle mit Ihrer Definition von Überdiagnose überein, eine Erkrankung, die zu Lebzeiten keine Symptome gemacht hätte. Ich glaube, da sind wir im absoluten Konsens.

Sie haben in Ihrem zweiten Statement gesagt, wir behandeln die alle gleich. Da möchte ich auf das eingehen, was Herr Rassweiler gesagt hat. Das tun wir ja nicht. Wir differenzieren ja inzwischen Gott sei Dank zwischen very low risk, low risk, intermediate und high risk. Wenn wir Patienten haben, die einen very low risk haben, werden die auch nicht weiter behandelt im Sinne einer Bestrahlung oder Operation. Die Frage ist, ob man diese very low risk überhaupt Prostatakrebs nennen sollte. Auch da kennen Sie die Diskussion. Es gibt ja unterschiedliche Begriffe, die man eventuell benutzt, um das anders zu klassifizieren. Ich glaube, das ist der entscheidende Punkt.

In dieser gesamten Diskussion Überdiagnose kursieren ja so Zahlen, Überdiagnose beim Prostatakarzinom von 6 % bis 70 %. Natürlich spielt da das Lebensalter und die Komorbidität der Patienten eine erhebliche Rolle. Wenn Sie einen 80 Jahre alten Patienten haben, der schwer komorbid ist, ist wahrscheinlich jede Diagnose eines Prostatakarzinoms eine Überdiagnose. Wenn Sie einen 50-jährigen Patienten haben mit einem Low-Risk-Tumor, der eventuell eine BRCA-2-Mutation hat, bin ich mir nicht sicher, ob das wirklich eine Überdiagnose ist. Das dürfen wir, glaube ich, nicht miteinander vermischen.

Moderator Jürgen Windeler: Es ist gut, dass Sie das noch mal so ausführen, weil wir uns, glaube ich, in der Tat – Sie haben das ausführlich gesagt – im Kern erst einmal sehr einig sind, aber in einem sehr wesentlichen Punkt noch nicht. Der wesentliche Punkt ist, dass Sie ein bisschen ... Erst einmal: Dass die Prostatakarzinome entsprechend ihres Risikos, entsprechend ihrer Ausbreitung differenziert behandelt werden, ist völlig klar. Wenn ich irgendetwas anderes gesagt haben sollte, dann war das ein Lapsus.

Unser und auch der, glaube ich, international konsentierter Punkt ist, dass Überdiagnosen nicht einzeln feststellbar sind, etwa über die Histologie, das Grading oder irgendetwas anderes,

sondern – Sie haben es gerade gesagt – Überdiagnosen definieren sich nur darüber, völlig unabhängig von irgendeinem Stadium und irgendeinem Grading, ob der Mensch – oder Mann in diesem Fall – diese Erkrankung, diesen Tumor erlebt hätte. Das kann bedeuten, dass ein High-Grade-Prostatakarzinom eine Überdiagnose war bei einem 60-Jährigen, weil dieser 60-Jährige nach einem Jahr an einem Verkehrsunfall verstorben ist. Das hat also mit der Charakteristik des Tumors nichts zu tun - das ist mir noch mal sehr wichtig –, was deshalb das Problem ist, weil man nun für die Quantifizierung von Überdiagnosen ziemlich ausgefuchste statistische, epidemiologische Methoden braucht und leider nicht sagen kann, das sind jetzt die latenten oder es sind die low risk oder irgendetwas, sondern man muss über relativ komplizierte Maßnahmen, was dann auch Schwankungsbreiten erklärt, versuchen, abzuschätzen, wie hoch etwa das Überdiagnoserisiko ist. Das wäre mir noch mal eine wichtige Differenzierung. Also, leider kann man es eben nicht einfach über die Charakteristik des Tumors feststellen, das ist jetzt eine Überdiagnose. Ich stimme Ihnen zu, ein Low-Grade bei einem 70-Jährigen ist vermutlich eher eine Überdiagnose als ein High-Grade bei einem 50-Jährigen, aber quantifizieren kann man es so leicht – das wäre sehr leicht – leider nicht, sondern man muss über etwas komplizierte Methoden gehen. Dazu gibt es Standards. Die haben wir auch versucht anzuwenden.

Aber, ich glaube, der entscheidende Punkt wäre, wir reden über richtige Prostatakarzinome, mit den Differenzierungen, die Sie beschrieben haben, und mit den Diskussionen, die sich darum ranken. Wir reden über Prostatakarzinome, die, weil sie diagnostiziert worden sind, entsprechend ihrer Ausgestaltung eine entsprechende Therapie brauchen oder auch nicht brauchen. Wir reden jedenfalls über alle Konsequenzen, die eine solche Diagnose haben kann, angefangen – und auch das ist uns wichtig; das haben Sie den Bericht auch entnommen – davon, dass es die Diagnose überhaupt gibt. Dieser Mensch wird sein Label Prostatakarzinom in seinem Leben nicht mehr loswerden.

Das noch mal zur Sortierung.

Franz Recker: Wir haben Gott sei Dank Kalkulatoren, die uns die Komorbiditäten angeben, nicht den Verkehrsunfall, aber die die ganzen kardialen und anderen Vorbelastungen mitberücksichtigen und dann auch die Lebenserwartung dieser Patienten konkret darstellen. Das fließt natürlich in die Behandlung oder in das Procedere ein. Es ist nicht so, dass wir da eine Blackbox haben, sondern wir wissen, welcher Patient mit welchen Vorerkrankungen welche Lebenserwartung hat.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Wie gesagt, ich möchte noch mal sehr deutlich sagen, dass der Umstand, dass diese entdeckten Prostatakarzinome entsprechend ihrer Ausgestaltung leitliniengerecht behandelt werden oder auch nicht behandelt werden oder entsprechend der Komorbidität und Lebenserwartung behandelt werden, nicht behandelt werden, das ist alles nicht Thema. Das ist völlig klar. Dass das nicht immer so passiert, wie es leitliniengerecht sein sollte, ist eine andere Diskussion. Dazu haben wir gerade auf dem Krebskongress interessante Einblicke bekommen. Aber das ist nicht das Thema.

Was mir noch mal wichtig ist: Überdiagnose ist kein Vorwurf an irgendjemanden, sondern ist eine unvermeidbare Folge von jeder Form von Screening, Früherkennungsuntersuchung, was immer man machen will. Man kann leider nicht anders.

Peter Hammerer: Sie haben eben den Begriff „Stigmatisierung als Krebspatient“ angesprochen. Ich bin natürlich irgendwo bei Ihnen. Man kann dieses Wort „Krebs“ missbrauchen, man kann es aber auch in einer vernünftigen Art und Weise mit Patienten besprechen und ihm sagen: „Herr Müller, Sie sind so alt, haben diese Begleiterkrankung. Jetzt ist wirklich ein kleiner Gleason 3+3 in einer Probe in 5 % aufgefallen. Der tut Ihnen nichts.“ - Viele sagen ja auch, den müssen wir nicht als Krebs bezeichnen. Das Wort „Krebs“ hat natürlich erst mal eine unglaubliche Bedeutung, und per se ist jeder erst mal schockiert, hat dieses Stigma. Ich glaube, da ist es unsere Aufgabe, dagegen zu arbeiten und möglicherweise diesen Begriff differenzierter darzustellen.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, ich kann Ihnen folgen. Ich würde auch den Begriff nicht so verstanden wissen wollen, dass ich es als Stigmatisierung bezeichne. Es ist eine Etikettierung erst mal. Das kann man ja relativ neutral betrachten. Ich habe neulich in einer Antwort geschrieben: Wenn wir uns aussuchen könnten, bis an unser Lebensende Krebspatient zu sein oder nicht Krebspatient zu sein, ich glaube, jeder von uns wüsste, wie er sich entscheiden würde. - Insofern ist es, glaube ich, kein neutrales Etikett. Ich verstehe, was Sie sagen. Ich verstehe auch die Bemühungen, die man an dieser Stelle zur Einordnung der Befunde machen kann. Ich kann mir auch vorstellen, dass das hilft. Aber - noch mal - das Etikett ist da. Das wird man auch nicht mehr los. Es gibt leider keine Möglichkeit, eine solche richtige Diagnose ungeschehen zu machen. Und das hat schon Folgen. Ich will mich gar nicht lange darüber auslassen, wie gravierend diese Folgen im Einzelfall sein mögen, aber es hat Folgen. Und diese Folgen sind nicht positiv, würde ich vom Grundsatz erst mal sagen. Das ist für das, was wir ausgearbeitet haben, kein durchschlagender Punkt, also die Etikettierung nicht, aber es ist ein Punkt, den man, glaube ich, bei der Frage Überdiagnosen, die eigentlich in allen Situationen – das gilt im Übrigen nicht nur für Krebserkrankungen – ihre Bedeutung haben ...

Franz Recker: Nur ein ganz kurzer Kommentar. Das ist ein Konflikt zwischen Pathologen und Urologen. Wir als Urologen würden den Gleason 6 in der Regel gar nicht als Karzinom bezeichnen wollen. Der Pathologe möchte das. Ich glaube, das ist ein Thema, das in Zukunft gelöst werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Das würde ich auch so sehen.

Thomas Kersting: Ich möchte noch mal semantisch nachfragen, weil das, was Sie erklärt haben, in einem engen Zusammenhang mit dem steht, was Sie im Vorbericht geschrieben haben. Da schreiben Sie:

„Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt.“

Das heißt, meine Frage ist an der Stelle: Ist dann Ihr wesentliches Entscheidungskriterium für das Umgehen mit dem PSA-Test die Überdiagnostik, die aus dem Test folgt?

Moderator Jürgen Windeler: Ich bin nicht ganz sicher, ob ich die Frage verstanden habe. Ich kann das wieder verallgemeinern: Das wesentliche Schadenspotenzial jeder Form von Diagnostik an asymptomatischen Menschen, Screening oder Früherkennung, liegt in dem Erkennen von Dingen, die man besser nicht gewusst hätte, also in Überdiagnosen mit einer Etikettierung, mit einer insbesondere folgenden Übertherapie, die man eigentlich nicht gebraucht hätte, also nicht, dass sie nicht indiziert war, sondern dass sie diesem Menschen nicht zum Vorteil gelangt ist. Das ist das zentrale, man kann beinahe sogar sagen das einzige relevante Schadenspotenzial, das es gibt. Das gilt aber für jeden Tumor, nicht nur für jeden Tumor, sondern für jede andere Erkrankung auch. Die Bestimmung des PSA als solche, der diagnostische Test in Führungsstrichen, hat kein Schadenspotenzial. Es gibt ein Infektionsrisiko bei der Blutabnahme. Darüber müssen wir nicht reden. Das ist ja nicht das Thema. Die Diagnostik ist nicht das Thema als Schaden, sondern das, was dann folgt.

Jens Rassweiler: Weil es im Nebensatz von Ihnen gefallen ist, was auf dem Krebskongress war danach, also Schneider et. al. oder so etwas. Sie waren ja im Podium. Da muss man natürlich noch mal genau die Arbeit nachsehen. Da kommt zum Beispiel etwas ganz Interessantes heraus, nämlich das von dem low risk nachher im Pathologenpräparat nur noch 20 % low risk waren. Da sind wir bei dieser Diskussion nachher. Sie wissen die Zahlen - das haben wir Ihnen ja geliefert -, also die deutschen Aktivitäten im Onkozeit, also im DKG, dass wir eine stetige Zunahme der Active Surveillance bei unseren Patienten haben. Vielleicht sind diese 30 %, die wir jetzt fast erreichen, 27 %, genau die richtige Zahl, die das realistisch darstellt. Ich glaube nicht, dass man ... Das war die Sache in Ihrem Bericht. Das ist ja einer der Kritikpunkte, die wir da geäußert haben. Ich glaube, dass in der Zwischenzeit wir als Urologen schon versuchen, uns leitliniengerecht zu verhalten, und dass auch ein adäquater Anteil an Active Surveillance durchgeführt wird, um den Schaden zu minimieren.

Peter Hammerer: In Ergänzung zu dem, was Herr Rassweiler gesagt hat: Ich glaube, das ist genau der entscheidende Punkt, dass diese aktive Überwachung oder auch das Watchful Waiting eine etablierte Therapiestrategie ist. Die Daten der deutschen Krebszentren hinken ja leider etwas hinterher. Das, was aktuell publiziert wird, sind die Daten von 2017, 2018. Aus den USA gibt es neuere Daten, die wir Ihnen auch in unserer Stellungnahme der AUO zugeschickt haben, publiziert aktuell im Cancer, wo der Anteil der aktiven Überwachung bei 50 % oder sogar über 50 % bei den very-low-risk-Patienten liegt. Ich denke, das ist eine richtige Entwicklung. Es geht darum, die richtigen Tumore zu entdecken.

Ich glaube, der Kernpunkt, worum es uns eigentlich geht, ist: In Ihrem Bericht wird PSA als binärer Klassifikator angesehen, das heißt, wie so ein Schwangerschaftstest, ja oder nein. Das ist es natürlich nicht. Es ist eine kontinuierliche Variable, und es ist ein Bestandteil in der Früherkennung, nicht mehr und nicht weniger. Wir würden uns wünschen, es wäre so etwas wie ein Schwangerschaftstest. Aber Sie wissen, das funktioniert nicht bei der Prostata und auch

nicht bei anderen Erkrankungen. PSA ist ein Marker für Prostatagesundheit oder -ungesundheit. Entzündungen, BPH, all das erhöht den PSA-Wert. Der ist nicht spezifisch. Es ist nicht ja oder nein. Ich glaube, das ist das Kernproblem.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, ich kann das wieder verstehen, wobei man sich natürlich mit einer solchen Charakterisierung eines Tests schon sehr ernsthaft die Frage stellen muss, ob es eigentlich ein grundsätzlich geeigneter Test zur Früherkennung von Krebs sein kann. Denn das ist ja das, was er behauptet zu sein oder wie er vermarktet und propagiert wird. Ich glaube, niemand hätte ein Problem damit, zu sagen, PSA ist ein Test für Prostatagesundheit ja oder nein, aber die Konsequenz ist eigentlich, das reicht als Charakteristikum für einen Krebsfrüherkennungstest natürlich nicht aus. Das nur mal als Einordnung.

Wir müssen jetzt gucken – das möchte ich vermeiden –, dass wir jetzt schon TOP 2, 3, 4 abarbeiten.

Der letzte Punkt, der mir noch wichtig ist: Ja, Active Surveillance oder auch Watchful Waiting ist sicherlich eine Strategie, ein leitliniengerechtes Vorgehen, um die Relevanz von Überdiagnosen zu mindern. Aber noch einmal: Das Problem von Überdiagnosen beschränkt sich nicht auf die low risk oder very low risk, wo man dann solche Strategien machen kann, sondern es ist ein ganz allgemeines Prinzip, was eben auch leider für höhergradige Tumore als Konzept zutrifft. Da ist natürlich das Problem dann, dass sie die aggressiven Therapien machen wollen, auch müssen.

Franz Recker: Ich wollte nur noch über den Stellenwert des PSA reden. Oder machen wir das später?

Moderator Jürgen Windeler: Das machen wir lieber später. Wir machen jetzt mal eine Abbinde an die Überdiagnosen, es sei denn, Herr Rassweiler möchte noch etwas ergänzen.

Jens Rassweiler: Ich möchte nur eine Frage stellen. Sie haben vorhin die statistischen Tests angesprochen. Haben Sie eine Vorstellung von Ihrer Seite über Häufigkeit? Es geht ja ein bisschen um eine Abschätzung von Häufigkeiten. Wir reden ja über Schaden und Nutzen. Wie hoch sehen Sie das Überdiagnoserisiko basierend auf den Gegebenheiten in Deutschland?

Moderator Jürgen Windeler: Das können wir gleich sagen, weil wunderbarer Übergang zu TOP 2, wo es genau um die Frage der Gewichtung von Nutzen, den man aus den Studien, die wir haben, quantifizieren kann, und den Überdiagnosen, die man versuchen kann zu quantifizieren aus den Daten, die wir haben, und genau um die Frage der Abwägung geht.

Wir treten ein in

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Gewichtung des Nutzens und des Schadens des PSA-Screenings:

a) Wie kann eine angemessene Gewichtung begründet werden?

b) Wie ist der fehlende Effekt bezüglich der Gesamtmortalität einzuordnen?

Ulrike Paschen: In mehreren Stellungnahmen wurde die Gewichtung des Nutzens und des Schadens des Prostatakrebscreenings mittels PSA-Test kritisiert. Hier spielen zwei Aspekte eine Rolle, zum einen die Abwägung des Nutzens und des Schadens und zum anderen die Interpretation des Nutzens, der sich aus den Endpunkten Gesamtmortalität und prostatakarzinomspezifische Mortalität ergibt. Das Ergebnis des Vorberichts lautet, dass das PSA-Screening drei Männer pro 1.000 vor dem Tod am Prostatakarzinom bewahrt und gleichzeitig 35 bis 60 Männer pro 1.000 eine nicht erforderliche Prostatakarzinomdiagnose erhalten – die besagten Überdiagnosen –, die zu schwerwiegenden langanhaltenden Komplikationen vor allem aufgrund der nicht erforderlichen Therapie, aber auch der Prostatabiopsie führen kann.

Unsere Fragen an Sie sind: Wie kann eine angemessene Gewichtung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinomscreenings begründet werden? Und wie ist der fehlende Effekt bezüglich der Gesamtmortalität einzuordnen?

Peter Hammerer: Ich würde gerne zum letzten Punkt Stellung nehmen, Einfluss der Gesamtmortalität. Dazu gibt es relativ viele Daten, die unterschiedliche Screeningprogramme untersucht haben im Hinblick auf den Einfluss der Gesamtmortalität. Ich hoffe, wenn Sie mit dem Auto fahren, meine Damen und Herren, Sie schnallen sich alle an. Das ist Pflicht in Deutschland, macht Sinn, verringert die Zahl der Verkehrstoten, hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Was ich damit sagen will: Es gibt natürlich Eingriffe, die sinnvoll sind, die ein Benefit haben, die sich aber nicht in der Gesamtmortalität widerspiegeln. Bei Screeningprogrammen ist es in der Regel nicht so. Wir werden alle irgendwann sterben. Dieser Effekt auf die Gesamtmortalität ist zu gering. Das heißt, wir müssen uns auf die tumorspezifische Mortalität konzentrieren, genauso wie wir uns bei den Gurten auf die Verkehrstoten konzentrieren müssen.

Oliver Grimm: Wenn wir noch mal zur Medizin und nicht zu den Anschnallgurten kommen, ich meine, wir haben die gleiche krebspezifische Mortalitätssenkung bei Darmkrebscreening und beim Mammakarzinomscreening. Wollen Sie das auch infrage stellen?

Moderator Jürgen Windeler: Es geht erst mal nicht um Fragestellungen, es geht im Moment nur um den Punkt: Wir haben keinen Effekt auf die Gesamtmortalität, auf das Überleben. Jetzt ist die Frage: Wie gehen wir damit um? – Sie haben völlig recht, es ist beim Brustkrebs genauso. Ob es beim Darmkrebs so ist, weiß man nicht so genau. – Es ist so, das hat auch Gründe. Der Grund liegt darin, dass der Anteil von Todesfällen an diesen Tumorarten an der Gesamtmortalität so klein ist, dass es sich einfach nicht abbildet, schon gar nicht auf lange Zeit, Stichwort Komorbidität und andere Punkte. Die Frage ist aber: Wie gehen wir damit um? Heißt das jetzt was, oder heißt das nichts?

Ich will noch einen Punkt ergänzen. Bis vor ungefähr zehn Jahren hat die Deutsche Krebshilfe Anzeigen geschaltet, wo man ein Logo „Leben und Tod“ sehen konnte. Ich bin dann berufen worden in den Ausschuss Früherkennung von der Krebshilfe. Einer der ersten Punkte, die ich angesprochen habe, war diese Grafik, die einfach falsch ist. Insofern stellt sich ein bisschen die Frage: Wie gehen wir damit um? Ich habe kein Problem, festzustellen, dass der Effekt nicht da ist. Ich habe auch kein Problem damit – das haben wir auch gemacht –, festzustellen, dass das aber die Frage, ob es dort einen Nutzen gibt, nicht tangiert. Es gibt den Vorteil, den wir beschrieben haben. Das heißt natürlich auch, dass man bitte den Männern nicht erklärt, dass sie länger leben. Das ist einfach nicht der Fall, oder – ich sage es vorsichtig – es ist nicht belegt.

Franz Recker: Ich finde das eine hochinteressante Frage, weil sie seit ungefähr 10, 15 Jahren immer wieder gestellt wird. Um in einer Studie den Einfluss auf die Gesamtmortalität nachzuweisen, brauchen Sie über 1 Million Teilnehmer. Insofern ist die Fragestellung falsch. Wir sollten gar nicht die Frage stellen, ob sich die Gesamtmortalität ändert oder nicht, weil aufgrund der Studienlage, obwohl Prostatakarzinome ein unglaublich hohes Ausmaß an Teilnehmern in den Studien hatten, wir diese Frage nicht beantworten können. Wenn wir ja sagen oder sagen, es hat keinen Einfluss, dann geben wir ein falsches Signal. Das heißt, wir sind aufgrund der Versuchsanlage, die wir bisher hatten, nicht in der Lage, einen solchen Nachweis zu führen.

Das Zweite ist die prostatakarzinomspezifische Mortalität. Da habe ich das Problem, dass Sie diese Studien, ob es die PLCO- oder ERSPC- oder Stockholm-Studie gewesen ist, rein oberflächlich betrachtet und nicht ihre Entstehung betrachtet haben.

Was den Nutzen angeht, so vergleichen Sie das Ausmaß des Nutzens in diesen Studien als Absolutausmaß, ohne zu berücksichtigen, dass nicht jeder teilgenommen hat im Screeningarm, ohne zu berücksichtigen, dass die Kontamination groß war, ohne zu berücksichtigen, dass die Biopsiecompliance unterschiedlich war, ohne zu berücksichtigen, dass die Therapiecompliance unterschiedlich war. Wenn Sie den individuellen Mann vor sich haben in der Sprechstunde, der sich entschieden hat, für eine bewusste Früherkennung zu Ihnen zu kommen, der hat eine 100 %ige PSA-Compliance, der hat eine 100 %ige Biopsiecompliance, wenn es notwendig ist, und macht auch die therapeutische Konsequenz, Active Surveillance. Diesem Mann dürfen Sie nicht das Ausmaß der prostatakarzinomspezifischen Mortalität geben, was in den Studien entstanden ist, die intern extrem viele Mängel aufweisen. Das ist das grundlegende Problem der Analyse, die Sie gemacht haben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Ich muss kurz zwei Punkte sortieren.

Noch mal zur Gesamtmortalität. Sie haben völlig recht - es gibt ja auch Arbeiten dazu –, dass man vermutlich 1 Million, wahrscheinlich 2 Millionen Männer braucht, um einen möglichen Effekt auf die Gesamtmortalität nachzuweisen, was aussichtslos ist, sodass man den Männern mindestens erzählen muss, ob es einen Effekt auf die Gesamtmortalität, sprich das krankheitsunspezifische Überleben hat, wissen wir nicht. Das ist das Mindeste, was man

machen muss. Mehr sagen wir aber auch nicht. Wir sagen mit aller Deutlichkeit, dass wir die Aussage zum Nutzen nicht von dem Effekt auf die Gesamtmortalität abhängig machen. Das ist ja dem Bericht unproblematisch zu entnehmen. Wir wollten nur gerne wissen, wie wir das einordnen müssen. Wir haben das eingeordnet. Ich glaube, das ist auch sachgerecht, aber ich wollte das noch mal zum Thema machen.

Der zweite Punkt ist: Man kann hingehen und sagen – ich kann das im Detail absolut nachvollziehen –, diese Studien – ich überspitze etwas – taugen alle nichts. Sie bilden jedenfalls – sagen wir es einmal so – den Effekt nicht sachgerecht ab. Das kann man machen. Nur dann heißt das, wir haben keine Studie mehr. Die Konsequenz dieses Sachverhalts sollte Ihnen allen klar sein.

Franz Recker: Da bin ich ganz anderer Meinung. Wir haben die Studien, und wir haben die Daten, und wir haben Gott sei Dank die verschiedenen ERSPC-Zentren mit verschiedenen Kontrollintervallen und mit verschiedenen PSA-Compliance-Situationen. Wir haben diese Daten, und wir müssen sie nutzen. Das ist der Punkt.

Nils Krochmann: Ich möchte das ergänzen. Wir sehen es auch so: Wir haben Studien. Die Studien untersuchen aber ein Screening, das dem heutigen therapeutischen Standard nicht entspricht, sondern es werden in diesen Studien Cut-off-Werte genommen, die sehr viel geringer sind. Bei einem Überschreiten des Cut-off wird die Indikation zur Intervention, also unter Stanzbiopsie gestellt, und gegebenenfalls therapiert. Die Therapie ist dann zu dem Zeitpunkt sicherlich behaftet mit einem größeren Schaden für die Patienten als heutzutage, Stichwort Active Surveillance, die zunimmt, oder auch, was sich in jeder Leitlinie so wiederfindet, Stichwort Patientencharakteristika mit in Betracht zu ziehen oder im Screeningprozess mit einzubinden und somit ein smartes oder auch multifaktorielles Screening zu haben, wo ich dann Dinge wie PSA-Verlaufswerte, keinen fixen Cut-off, sondern PSA-Dichte, freies PSA, alle diese Dinge ... Ich denke, wenn man diese Werte, wie sie heutzutage gelebt und durchgeführt werden, berücksichtigt, dann kommen wir zu einem Punkt, dass wir besagte Überdiagnosen gar nicht erst entstehen lassen, sondern im Rahmen des Screeningprozesses gar nicht aufkommen lassen, und wenn sie dann doch aufkommen, zumindest die Folgen dieser Überdiagnosen abzumildern, in dem wir Therapieansätze wie Active Surveillance oder Watchful Waiting durchführen.

Jens Rassweiler: Es gibt verschiedene Dinge. Die eine Sache ist: Über die Methodik von einem Punkt haben wir schon gesprochen. Die Methodik, wie Sie auf die 35 bis 60 Teilnehmer kommen, geht auch ein bisschen daraus hervor. Das müsste man vielleicht noch mal genauer erörtern. Sie wissen, es gibt Vergleichsstudien. Sie haben ja die beiden zitiert, Fenton und Ilic (2018), die zu anderen Zahlen kommen, wo man sagt: Was ist jetzt entscheidend? Ist jetzt wirklich der Cut-off entscheidend, also größer 4, kleiner 4, als wesentlicher Punkt, und deswegen kommen Sie ja dann zu unterschiedlichen Zahlen. Muss man die PLCO-Studie reinton mit 90 % iger Kontamination? Wenn wir die rausnehmen, kommen wir wieder auf etwas Anderes. Diese Zahl, die da ein bisschen im Raum steht, die natürlich eine hohe Zahl ist, könnte

aber auch 7 bis 16 - das ist ja in Ihrer eigenen Tabelle drin – sein, je nachdem, wie ich das mache. Das ist ein Punkt, den ich ansprechen will.

Der zweite Punkt ist: Sie wissen, wir haben versucht, was mit dem RKI zu machen, dass man schon sagen kann, wenn von 1994 bis 2017 die Prostatasterblichkeit von 30 Fällen auf 18 oder 19 Fälle gesunken ist innerhalb dieser 25 Jahre, seitdem es PSA gibt, dann ist es zwar multifaktoriell, aber ist zumindest ein Indikator dafür, dass das zumindest einen positiven Effekt hat. Das heißt, der Nutzen des PSA in dem bisher Durchgeführten als IGeL-Leistung oder wie immer das gemacht worden ist belegt sich eigentlich schon. Das ist ja die Frage, was er gesagt hat, multifaktorielles, also Frühdiagnostik, wir wollen es ja nicht Screening nennen.

Thomas Kersting: Ich möchte das, was mein Nachbar gesagt hat, ergänzen, weil wir ja auch vorgetragen haben, ohne dass es berücksichtigt wurde, dass wir der Meinung sind, wenn Sie diese Studien bewerten und wenn Sie daraus Rückschlüsse ziehen, dass dann eigentlich zu Grunde gelegt werden muss, ob überhaupt validierte PSA-Tests angewandt worden sind oder ob das überhaupt keine validierten PSA-Tests sind, respektive die Empfehlung war, zumindest klarzustellen, welche Art von Test überhaupt den Studien zugrunde lag, denn – das geht in die gleiche Richtung wie das, was Herr Krochmann gesagt hat – dann würde das möglicherweise dazu führen, dass diese alten Studien, die mit nichtvalidierten Tests durchgeführt worden sind für die PSA-Werte, schon alleine deswegen gar nicht in Erwägung gezogen werden können für das Ergebnis, das sie hier getroffen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte das noch einmal wiederholen, weil das vielleicht noch nicht deutlich genug war, was ich gerade gesagt habe. Grundlage dafür, dass wir in unserem Bericht eine Bewertung des PSA-Screenings machen, sind angemessene Studien, das heißt, randomisierte, vergleichende, prospektive Studien. Die gibt es immerhin für das PSA-Screening. Es gibt ja Screenings, zum Beispiel Melanome, da gibt es überhaupt nichts. Diese legen wir zugrunde, um uns ein Bild davon zu machen, wie groß die Effekte sein können, selbstverständlich unter den Rahmenbedingungen, wie diese Studien gemacht worden sind. Jetzt kann man entweder sagen, diese Studien sind aus verschiedenen Gründen unbefriedigend, und uns sind die ganzen Thematiken mit Kontamination und allen möglichen Dingen bekannt, haben Sie im Bericht auch gelesen und abgebildet gesehen. Man kann also sagen, sie sind unbefriedigend gemacht, und man kann sagen, die Tests, die da verwendet worden sind, die Cut-offs, die da verwendet worden sind, sind alle jedenfalls heute nicht mehr up to date.

Noch einmal: Die Konsequenz dieser Argumentation ist, dass wir heute hier stehen und sagen müssen: Für die Verfahren, wie wir heute PSA-Bestimmung, Prostatakrebscreening machen würden, gibt es keine Daten oder jedenfalls – etwas reduziert – keine aussagefähigen Studien; Daten gibt es jede Menge. Das kann man so sehen. Wir halten das nicht für adäquat, denn dann – das sage ich Ihnen ganz klar – wird in dem Bericht nicht stehen, dass wir einen Nutzen des PSA-Screenings sehen. Dann haben wir nämlich gar nichts.

Unsere Auffassung ist, wir sollten gucken, dass wir die Daten nehmen, die wir haben. Sie wissen alle, dass Screeningstudien selbstverständlich nicht 2 Millionen Männer, sondern nur 50.000 Männer umfassen, irrsinnig aufwendig sind, langwierig sind. Deswegen ist relativ klar, dass wir in den nächsten zwei, drei, fünf Jahren nicht neue Ergebnisse von Screeningstudien mit neuen aktuellen Verfahren bekommen werden. Also, wir werden mit dem arbeiten müssen, was wir haben, und versuchen, das Beste daraus zu machen. Das haben wir versucht. Das ist der eine Punkt. Man kann jetzt, glaube ich, Verbesserungsvorschläge machen. Da sind wir sehr dafür. Nur noch mal: Die Argumentation, es gibt diese Studien nicht oder diese Studien sind – in Anführungsstrichen – aus verschiedenen Gründen invalide, die führt gegen die Wand.

Franz Recker: Es ist ja eine Schwarz-Weiß-Malerei. Diese Studien sind valide, aber man muss die Innenansicht verstehen. Wenn Sie jetzt das European Urology 2019 diesen Monat nehmen, dann sehen Sie genau, was in der ERSPC wozu geführt hat, welche Compliance zur Mortalitätsreduktion geführt hat, welche PSA-Compliance, Biopsiecompliance, Radikale oder Radiotherapie. Das heißt, diese ERSPC, die sicher die perfektste Studie ist von der Durchführung her, gibt uns nicht das Ausmaß generell, was die Mortalitätsreduktion angeht, aber sie gibt uns das Detailwissen, was wir machen müssen, um eine Risk Ratio von 30, 40, 50 % zu bekommen. Daraus müssen wir lernen und das window of opportunity finden. Das ist, glaube ich, das Thema, das wir heute angehen müssen. Wir dürfen nicht plus-minus schwarz-weiß machen, sondern wir müssen schauen: Was haben wir aus allen Studien gelernt, und was praktiziert der Urologe heute? Ihre Message, die Sie im Vorbericht geben, gibt der Bevölkerung den Eindruck, dass PSA-Screening nichts bringt. Das ist so undifferenziert, dass man es nicht einer Allgemeinheit vorstellen darf.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Danke für diese Meinungsäußerung.

Jens Rassweiler: Ich bin auch auf Ihrer Linie, dass ich sage – im Prinzip ist es ja auch Herr Recker –, man muss das Beste aus den Studien machen. Das sehe ich auch so. Da ist, glaube ich, viel Information drin.

Da ist unter anderem – das wollte ich ergänzend sagen – natürlich die deutlich höhere Inzidenz von metastasierten Karzinomen drin als ein Effekt. Sie haben ja hier Ihre eigene Grafik drin, die nachher ein bisschen runterfällt. Das heißt, wir haben nicht nachgewiesen oder es wurde nicht nachgewiesen, welchen Effekt das auf die Lebensqualität hat usw. Ich glaube, es gibt Studien, die das nachweisen. Ich möchte kein metastasiertes Prostatakarzinom haben. Das will keiner von uns am Tisch hier. Ich sehe das schon auch als einen Indikator, zumindest was ich verhindern möchte durch eine Frühdiagnose und somit ein therapeutisches Ziel dahinter. Ich glaube, das sollte man in dem Rahmen mitdiskutieren.

Oliver Grimm: Sie haben einen konkreten Auftrag vom G-BA gehabt. Der hieß: Evaluation des PSA-Screenings. - Das, was Herr Recker gesagt hat, bezieht sich ja im Grunde genommen auf individuelle Früherkennung. Das ist ja auch etwas, was wir als sehr unglücklich empfunden

haben, dass mit Ihrer Veröffentlichung, Ihrer Pressemitteilung eine Vermischung zwischen Screening und individueller Früherkennung stattgefunden hat.

Wenn ich das Verfahren richtig verstehe, ist es auch auf Betreiben der Patientenvertreter in Gang gekommen. Ich hatte gerade auf dem DKK diesbezüglich jemanden gesprochen, der mir gesagt hat, dass das eigentlich gar nicht ihre Intention war und dass sie eigentlich nicht für ein Screening sind, sondern dass sie wissen wollen, was individuelle Früherkennung bringt. Sie haben gerade gesagt, Sie wären für Verbesserungen offen. Ich denke, es wäre wichtig, dass Sie in Ihrem Bericht, spätestens im Abschlussbericht aus den Zahlen, die verfügbar sind, uns mitteilen, was individuelle Früherkennung bringt, also wenn wir herausrechnen, was Sie in den Studien an Kontamination sehen oder eben dass Männer nicht der Screeningaufforderung gefolgt sind.

Ein weiterer Punkt – das können wir auch gerne unter „Verschiedenes“ besprechen – ist: Ein ziemliches Gewicht in Ihrer Analyse hat ja die PLCO-Studie, die nun wirklich ein hohes Maß an Kontamination aufführt. Sie haben sehr klar erläutert, warum Sie die berücksichtigt haben, oder Sie haben die Kriterien angegeben, nach denen Sie Studien ausgewählt oder nicht ausgewählt haben. Nichtsdestotrotz glaube ich, für eine Screeningstudie, wenn da 90 % Kontamination ist, dann sollte die einfach nicht berücksichtigt werden. Ich glaube, das ist nicht okay.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch einmal zu dem Punkt mit dem Screening und der individuellen Früherkennung. Ich habe das in den Stellungnahmen natürlich überall gelesen. Es ist in meinen Augen prioritär erst einmal eine Frage der Organisation und nicht sozusagen ein prinzipieller Unterschied. Sie haben einen Punkt – Herr Recker hat ihn vorhin auch angesprochen – angesprochen, den ich zwar nachvollziehen kann, wo ich aber erst einmal, ohne mich lange nicht so tief wie die Projektgruppe in die Daten eingearbeitet zu haben, behaupten würde, dass es dazu gar keine Daten gibt, jedenfalls keine validen Daten gibt – Daten gibt es jede Menge –, nämlich zu der Frage, dass eine individuelle Früherkennung, das heißt ein – in Anführungsstrichen – informierter, motivierter Mann kommt zu einem Urologen und sagt: „Ich habe mich umfassend informiert. Ich möchte jetzt gerne“, und dann hat Herr Recker vorhin beschrieben, der ist auch so compliant, dass er alles, inklusive Verzicht auf Therapie, Active Surveillance, hoch-compliant, mitmacht ... Daten dazu, dass bei solchen motivierten Männern mit 100 % oder 98 % Compliance die Effekte irgendwie ausgeprägt sind und anders sind und ganz anders zu bewerten sind, kenne ich keine.

Das heißt, wir reden im Moment über die Situation der Früherkennung und über die Bilanz, die wir – nicht nur wir, sondern viele andere – aus den Studien getroffen haben. Dann bleibt, jedenfalls unter dieser Prämisse: Das Screening ist das, was GKV-Leistung sein kann, nämlich eine Form von organisiertem, ich sage ausdrücklich undifferenziertem Angebot. Und zur individuellen Früherkennung muss man sich die Frage stellen: Unter welchen Rahmenbedingungen kann das sozusagen GKV-Leistung sein? Das ist – ehrlich gesagt – eine Aufgabe unter Umständen an den G-BA, zu differenzieren, ob er sich so etwas vorstellen kann.

Für unsere Aufgabe ist zu sagen – ich würde jetzt mal die Differenzierung zwischen Screening und individueller Früherkennung weglassen, die mir, ehrlich gesagt, nicht so richtig weiterhilft – dass wir eine Aussage dazu machen müssen, ob eine Früherkennung des Prostatakarzinoms durch PSA-Bestimmung nützt unter den Gegebenheiten, wie die Studien gemacht worden sind. Wie der G-BA das jetzt in entweder ein Screening oder in ein GKV-orientiertes, individuelles Angebot umsetzt, würde ich gerne ihm überlassen.

Thomas Kersting: Wenn Sie das alles so scharf sehen, dann würde mich natürlich interessieren, wie die Bewertung der jetzigen Festlegungen in der Krebsfrüherkennungsrichtlinie ist, dass man eine digitale Untersuchung sozusagen als allgemeine Früherkennungsmaßnahme eingeführt hat, für die sicherlich deutlich weniger Evidenz vorliegt als für die Frage eines Testes mit PSA. Aber davon abgesehen, wenn das, was Sie vorhin gesagt haben, Herr Windeler, richtig ist, dass die Studien diese Mängel haben, die Sie selber beschrieben haben, dann wäre ja eigentlich ein Vorgehen, wie es beispielsweise bei HPV gemacht worden ist, richtig, dass nämlich eine Empfehlung daraus folgt, beispielsweise das Instrument, das auch gesetzlich vorgesehene Instrument der Erprobung einzuführen und möglicherweise auch fehlende Daten, die man dann haben will, im Rahmen dieser Erprobung zu gewinnen. Dann wäre das eine sachgerechte Empfehlung, viel eher als zu sagen, nein, das ist jetzt nicht richtig, weil der Schaden den Nutzen überwiegt.

Moderator Jürgen Windeler: Zum einen schließt das eine das andere nicht aus. Wir können ja sagen – und Sie äußern sich teilweise in diese Richtung –, dass die Daten, die es aus den validen Studien, die wir da haben, gibt, die momentane Situation nicht abbilden. Aus denen machen wir uns jetzt ein Bild. Wir kommen gleich noch unter TOP 3 darauf. Dann gibt es sozusagen modernere Vorgehensweisen in verschiedenster Ausgestaltung, die das Bild anders aussehen lassen. Deswegen kann der G-BA dann, wenn er das möchte, eine Erprobung beschließen. Daran, ob die in Deutschland so erfolgreich sein wird, möchte ich mal drei große Fragezeichen machen. Es hat sicherlich Gründe, warum wir an der europäischen Studie nicht teilgenommen haben.

Zur digitalen Untersuchung gibt es eine ganz einfache Antwort. Die ist Anfang der 70er-Jahre ohne irgendeine Überprüfung eingeführt worden. Meine ganz persönliche Meinung ist: Sie ist komplett überflüssig und bringt gar nichts. - Aber sie ist ein Ritual, das nun mal gemacht werden muss. Wenn Sie das aus der Versorgung entfernen wollen, dann würden die Männer zu Recht sagen: Das ist das Einzige, was uns noch geblieben ist. Das wollt ihr uns jetzt auch noch wegnehmen. - Insofern gibt es da wenige Aktivitäten. Ich habe das auch nicht in der Hand.

Thomas Kersting: Das ist kein evidenzbasiertes Argument.

Moderator Jürgen Windeler: Ich muss mich im Moment bewertend damit nicht befassen. Wenn der G-BA mir einen Auftrag gibt, dann werde ich mich dazu ergebnisorientiert äußern, evidenzbasiert vor allen Dingen.

Franz Recker: Was den Hausarzt oder den Urologen und die individuelle Compliance usw. angeht, so verweise ich auf European Urology 76/2019. Da sind alle Zentren der ERSPC auf die Mortalitätsreduktion hin untersucht worden in Bezug auf alle Compliance, auf alle Therapieformen. Dann haben Sie die Antworten, um wie viel sich das Risk Ratio relativiert und zurückgeht. Das ist das eine.

Das Zweite ist: Wir haben vom PLCO ... Das haben Sie nicht berücksichtigt; die Arbeit haben Sie nicht erwähnt. Das Zweite ist: bezüglich der PLCO haben Sie auch nicht erwähnt, dass die Nachevaluierung des PLCO-Trials in Gescreente und die Kontaminierten im Kontrollarm entsprechend bewertet. Wenn man diese Analyse macht - und die ist zwei-, dreifach publiziert worden -, kommen Sie auf die gleichen Mortalitätsreduktionen wie in der ERPSC. Also, die Daten sind da, man muss sie nur benutzen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich verstehe das Argument insofern, als Sie sagen, die PLCO-Studie kann man doch benutzen.

Franz Recker: Die Analyse. Sie ist eine gute Analyse. Was die prognostischen Werte zum Beispiel des PSA angeht, das ist fantastisch. Dass 50 % der Männer PSA unter 1 haben und fünf, sechs Jahre nicht untersucht werden müssen, gibt es nirgendwo in der Onkologie.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist aber nicht unsere Frage. Unsere Frage ist die Frage des Nutzens. Und da ist die Frage, ob die ... Die Quelle konnten wir nicht haben. Die ist offenbar später publiziert worden.

Franz Recker: Nein, die ist 2017 publiziert worden

Moderator Jürgen Windeler: 2017, ich habe 2019 verstanden.

Franz Recker: Und die von heute ist 2019.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, dann habe ich es richtig verstanden. Die werden Sie ja in Ihrer Stellungnahme uns genannt haben. Dann können wir die erst mal angucken und eventuell berücksichtigen.

Jens Rassweiler: Es geht ja auch um Schaden.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, klar.

Jens Rassweiler: Kann man das jetzt in dem Fall mitdiskutieren?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Jens Rassweiler: Zwei Sachen sind da, glaube ich, noch mal interessant, die bei Ihnen vielleicht ein bisschen anders ausfallen als zum Beispiel in der Fenton-Übersicht, der auch sehr schön sagt, also psychischer Schaden zum Beispiel. Sie haben gesagt, Sie haben eine Studie

herausgenommen, aber die finnische Studie, die das untersucht hat ... Verstehen Sie, es gibt so ähnlich, wie die PLCO-Studie sich sehr gut eignet, was Sie ja gemacht haben, zur Komplikation der Prostatabiopsie ... Da hat man ja schöne Daten, die wir ja auch so sagen, also 2 %. Nur sollte man dann vielleicht auch wirklich sagen, dass die ernsthaften Komplikationen nur 0,7 sind, also Sepsis. Alles andere, Makrohämaturie und was sonst so passiert, hat keinen wesentlichen Einfluss. Das ist ein Punkt, den ich noch mal betonen möchte.

Die zweite Sache ist – das kann ich ein bisschen aus persönlicher Erfahrung sagen –, dass die psychische Belastung bei einer negativen Prostatabiopsie gleich ist mit demjenigen, der keine Biopsie hat. Da habe ich in Ihrer Stellungnahme gelesen, dass Sie die finnische Studie herausgenommen haben, weil da 30 % von Patienten mit Prostatakarzinom mit drin sind. Aber die sind ja nicht in der Untersuchung drin. Sie vergleichen ja nur Patienten, die eine negative Biopsie haben, mit denen, die keine Biopsie hatten. Die mit dem Prostatakarzinom sind da ja nicht dabei, sondern es geht nur darum: Ich habe jetzt eine Biopsie. Habe ich einen Schaden dadurch? Habe ich einen psychischen Schaden? Das ist ja untersucht worden. Es gibt noch eine zweite Studie, die bei Fenton auch zitiert wird. Das heißt also, es gibt eigentlich keinen Nachweis eines psychischen Schadens durch die Biopsie. Es gibt die Komplikationsraten – die sind unbestritten; das ist keine Frage –, aber es gibt keinen psychischen Schaden. Das wollte ich noch mal hervorgehoben haben, weil das natürlich in der Schaden-Nutzen-Bewertung nachher eine entscheidende Rolle spielt.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Wir haben diese Punkte natürlich als zu berücksichtigende Punkte in den Bericht aufgenommen, aber es ist ja klar: Die entscheidende Nutzen-Schaden-Abwägung findet statt zwischen dem Nutzen auf die prostatakrebspezifische Mortalität, auf die metastasierten Stadien, Metastasierung – haben wir ja auch abgebildet –, und demgegenüber vor allen Dingen das Ausmaß und die folgenden Konsequenzen von Überdiagnostik. Das ist die Abwägung, die im Kern – abgesehen von ein paar Details darum herum – relevant ist und getroffen worden ist.

Franz Recker: Das ist auch eine Arbeit aus dem New England Journal von der ERSPC, die Sie leider auch nicht erwähnt haben. Und zwar haben wir die quality of life, die durch Screening gewonnen wird, analysiert. Wenn wir 1.000 Männer screenen unter den alten ERSPC-Voraussetzungen ohne den Lerneffekt, den wir mittlerweile haben, dann gewinnen wir 73 QALYs. Das macht insgesamt neun Tote weniger auf 1.000 Männer und 14 palliative Therapien weniger. Ich habe Ihnen das geschickt.

Jetzt kommt die andere Seite. Wir haben 247 unnötige Biopsien. Wir haben 45 % Overdiagnostic. Aber auch das haben wir in den letzten drei, vier Jahren gelernt, durch die Kalkulatoren zu reduzieren. Das heißt, der eigentliche QALY-Gewinn ist viel größer. Wir haben selbst eine Inkontinenz von 10 % als Qualitätsreduktion eingegeben. Das heißt also, die Daten sind da. New England Journal!

Moderator Jürgen Windeler: Ja, nur es ist ein bisschen schwierig, wenn Sie sagen, die Daten sind da, und dann sagen Sie – Überdiagnosen 45 %, habe ich gerade gelernt – im nächsten Satz, das gilt heute aber nicht mehr. Das finde ich ein bisschen ... Entweder sind die Daten da, dann reden wir über 45 % Überdiagnosen. Damit habe ich kein Problem. Das ist auch etwas, mit dem wir ohne Weiteres umgehen können. Aber was wir nicht gut machen können, ist, die Daten sind da und zu sagen, heute ist die Situation aber ganz anders.

Franz Recker: Bitte nehmen Sie die Daten von 2013 aus dem New England Journal. Aber Sie nehmen sie nicht. Das werfe ich Ihnen vor.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, dann prüfen wir das. Wie gesagt, Sie haben uns in der Stellungnahme – davon gehe ich jedenfalls aus – auf den Punkt hingewiesen, haben uns die Quelle genannt. Wir gucken, ob wir die Quelle entweder schon hatten oder noch nicht haben, ob wir sie zu Recht nicht berücksichtigt haben oder doch, und dann gehen wir damit um. Damit habe ich erst einmal kein Problem.

Gibt es zu diesem Punkt ... Der zweite Teil der Frage war ja, den wir am Anfang bearbeitet haben, der Effekt auf die Gesamtmortalität. Den haben wir, glaube ich abgearbeitet.

Jens Rassweiler: Ich habe noch eine Sache. Sie haben es, glaube ich, in Ihrem Kommentar gesagt, dass Sie ... Es gibt hier von uns den Vorwurf, dass Sie quasi jegliche Form der Therapie in Ihrer Stellungnahme in einem Satz nennen sozusagen und nicht differenzieren zwischen nicht, also ist immer ein Schaden usw. Das haben Sie aber, glaube ich, vorher gesagt, dass Sie das jetzt differenzierter sehen wollen, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Moderator Jürgen Windeler: Ich weiß nicht, ob die Differenzierung ... Wovon ich erst mal ausgehen möchte für die Bewertung, ist, dass eine Therapie des entdeckten Prostatakarzinoms leitliniengerecht abläuft, das heißt, dort, wo das passt, und dort, wo es angemessen ist und Leitlinien das vielleicht empfehlen und der Mann das mitmacht, eben auch auf Watchful Waiting oder Active Surveillance hinausläuft. Dann heißt das also, es gibt dort keine aggressiven Therapien in dem engeren Sinne. Das können wir noch mal auch mit der Formulierung leitliniengerecht so beschreiben. Das ist sozusagen meiner Ansicht nach das Soll und das Ideal. Ob das in der Versorgung dann genauso passiert, auf die wir ja ein Stück weit auch gucken müssen, völlig unabhängig von den hier Anwesenden, ist noch eine andere Diskussion. Wie gesagt, was ich in Berlin gehört und gesehen habe, was ja auch einen relevanten Urologen zu einem sehr deutlichen Kommentar in dieser Sitzung veranlasst hat, bin ich nicht so ganz überzeugt davon. Aber wir werden uns in dem Bericht nicht zu Möglichkeiten der Versorgungsverbesserung auslassen.

Franz Recker: Was auch noch wichtig ist bei all dem, was wir an Nutzen und Schaden evaluieren: Wir haben vergessen, was es bedeutet, mit einem nichtbehandelten Prostatakarzinom zu leben, sprich Strahlentherapie, sprich Obstruktion, sprich TURP, sprich Hormontherapie, sprich kardiale Probleme, sprich früherer Infarkt und, und, und, Aging-Male.

All das hat nicht Eingang gefunden in Ihre Überlegungen. Das bedaure ich. Hier im New England Journal haben Sie es drin.

Wenn Sie mich noch einen Satz sagen lassen: Ich glaube, Sie haben eben gesagt, 35 bis 70 auf 1.000 müssen diagnostiziert werden. Wenn wir die internationale Klassifikation nehmen, number necessary to screen, number necessary to diagnose, number necessary to treat, dann sind wir beim Prostatakarzinom bezogen auf die Lebenserwartung bei einer number necessary to diagnose von 5

und bei einer number necessary to treat von 4, um 1 Leben zu retten. Das ist wesentlich besser als beim Mammakarzinom.

Moderator Jürgen Windeler: Zum ersten bezogen sich die Zahlen auf die Zahl der Überdiagnosen pro Tausend. Dass irgendeine Screeninguntersuchung, eine Früherkennungsuntersuchung, eine number needed to screen - das ist das Entscheidende an dieser Stelle – in einem einstelligen Bereich ist, wäre ein Weltwunder.

Franz Recker: Darf ich erst antworten?

Moderator Jürgen Windeler: Machen Sie das erst, dann komme ich zu meinem zweiten Punkt.

Franz Recker: Sie betrachten die Verlaufszeit von elf Jahren zum Beispiel nicht, aber Sie extrapolieren das nicht auf die Lebenserwartung. Das ist der Fehler. Wenn Sie auf Lebenserwartung machen, kommen Sie niedriger.

Moderator Jürgen Windeler: Noch mal: Eine number needed to screen in einem Krebsfrüherkennungsprogramm im einstelligen Bereich ...

Franz Recker: New England Journal.

Moderator Jürgen Windeler: Ich gucke mir das gerne mit Interesse an. Ich glaube, ich beschäftige mich seit 40 Jahren mit Krebsfrüherkennung. Das habe ich noch nie gesehen. Ich bezweifle das auch. Wahrscheinlich reden wir über unterschiedliche Zahlen und unterschiedliche Punkte. 5 halte ich für ausgeschlossen.

Der zweite Punkt ist: Ich glaube, dass es nicht richtig ist, dass uns nicht – vielleicht nicht jedem vor Augen, mir schon – bewusst ist, was Spätstadien von Krebserkrankungen, auch von Prostatakarzinomen, für die betroffenen Männer bedeuten. Das ist aber nicht Thema des Berichts. Es ist im Bericht abgebildet einerseits über die Frage der prostatakrebspezifischen Mortalität – die sollte besser werden, ist sie auch ein bisschen –, und es ist abgebildet über die Frage, ob die metastasierten Stadien besser werden – werden sie auch ein bisschen –. Wir haben also diesen Punkt, dass wir das sozusagen nicht berücksichtigt hätten, abgebildet. Da wäre ich für einen Hinweis dankbar, wie wir das noch hätten anders, besser berücksichtigen können.

Franz Recker: Indem Sie die Malmö-Studie von 1990 über die Mortalität in einem Kollektiv, was nicht PSA-gescreent wurde und was von Sigrid Carlsson publiziert worden ist im Cancer genommen hätten und als Gegengruppe die Göteborg-Studie dokumentiert hat, also im Prinzip zwei Gruppen, die eine reine Nicht-PSA, rein klinisch entdeckte Prostatakarzinome und deren Mortalität und Morbidität gegen diese Göteborg-Gruppe mit zweijährigem Screening. Da haben Sie die Antwort.

Jens Rassweiler: Vielleicht kann man da noch ergänzen, dass halt Fenton ja auch auf diese ... Das tauchte mir beim Durchlesen ... Sie werden es ja noch mal durchgehen. Die NNI, NND tauchen ja auch in den anderen Reviews auf, also die von Ihnen zitiert worden sind. Sie beschäftigen sich nicht damit, nehmen das nicht als Zahl sozusagen, aus welchen Gründen auch immer. Das müsste dann ja entsprechend begründet werden, warum nicht oder was ist der zusätzliche, also warum kein MISCAN-Modell verwendet wird, sondern Sie auf andere Sachen gegangen sind. Ich glaube, das ist das methodische. Wie die Zahlen da im Einzelnen sind, ich glaube, das muss man dann noch mal schauen, wenn man in die Heijnsdijk-Arbeit hineinschaut. Das ist wieder eine andere Geschichte.

Peter Hammerer: Vielleicht noch mal ganz kurz dazu: Diese number needed to diagnose und number needed to treat sind natürlich abhängig von der Laufzeitdauer der Nachbeobachtung. Je kürzer die Beobachtungszeit ist, desto geringer ist der Effekt. Inzwischen – das, was Herr Recker sagt – haben wir Daten über längere Zeiträume. 10 Jahre, 15 Jahre, 16 Jahre Daten sind jetzt aktuell dazu publiziert worden. Man sieht, dass mit längerem Follow-up der Benefit größer wird. Deshalb ist es natürlich immer ganz entscheidend, über welche Zeiträume wir reden.

Zu dem anderen Punkt: Einige von uns sind noch zu Zeiten groß geworden, da gab es kein PSA. Als ich Assistent war – ich habe 1985 angefangen; das ist schon Ewigkeiten her; da merkt man, wie alt man ist –, gab es kein PSA. Das heißt, die Patienten, die wir gesehen haben, waren alles metastasierte Patienten. Die Daten hat Herr Rassweiler Ihnen ja auch gezeigt. Die Frage ist: Wollen wir da wieder zurück? Ist das das Ziel? Und dieses Ziel erreichen wir, wenn wir sagen, PSA ist schlecht.

Moderator Jürgen Windeler: Zur Sortierung der Zahlen: Die Zahl, die ich im Kopf habe oder die mich interessiert, ist die number needed to screen. Das ist etwas anderes als NND und irgendetwas anderes. Die lässt sich banal ausrechnen als X auf 1.000. Eine Zahl von 5 mag für die Frage der Verdachtsfälle bis zu einem Prostatakarzinom ... Das kann durchaus sein. Das ist ein prädiktiver Wert von 20 %. Das ist nicht so schlecht. Das ist aber alles kein Hexenwerk, das ineinander umzurechnen. Noch mal, die Zahl, auf die ich mich bezogen habe, ist die number needed to screen, entsprechend der number needed to treat, sozusagen die übliche Angabe bei Früherkennungsuntersuchungen. Das noch mal zu der Zahl.

Jens Rassweiler: Hier heißt die, glaube ich, to invite. Ob das jetzt screen ist, ist wieder so eine Sache. Aber das wäre die NNI.

Eine andere Sache, die ich methodisch hinterfragen wollte, ist: Wir haben ja die von Ihnen zitierte ProtecT-Studie, Hamdy. Das sind ja alles Low-Risk-Tumore. Da sind wir natürlich jetzt bei der - anfangs - diagnostischen Frage, also Überdiagnose oder nicht. Würden Sie, weil wir ja vorher über Schaden gesprochen haben beim natürlichen Verlauf, sagen, dass Sie diesen Active-Surveillance-Arm als natural course of disease sehen? Also, dass ich sagen kann, das sind Patienten, die haben ein erhöhtes PSA und die haben ein Prostatakarzinom diagnostiziert bekommen – sie hätten es vielleicht ohne PSA nicht bekommen -, und wir wissen von denen, dass was weiß ich die Harninkontinenzrate bei denen 8 % ist und die erektile Dysfunktion 70 % entsprechend den Daten ist. Kann man so rückschließen, dass man sagt, okay, die, die wir so behandelt haben, das ist natural course of disease, oder nicht?

Ulrike Paschen: Das finde ich schwierig angesichts des Umstands, dass ungefähr die Hälfte der Patienten in dem Arm im Verlauf von zehn Jahren eben nicht nur mittels aktiver Überwachung behandelt wurde, sondern zu einer kurativen Therapie gewechselt hat.

Jens Rassweiler: Dann kann ich wieder sagen, 20 % haben einen lokalen Progress gehabt, wenn man das wieder reinnimmt. 20 % von denen haben einen lokalen Progress gehabt, 8 % haben eine Metastasierung erlebt. Es geht hier immer nur um die Wertigkeit, nicht wer Recht hat, sondern wie wir Nutzen und Schaden bewerten. Ich finde schon, dass man da ... Sie beziehen sich ja jetzt auch in der Brachytherapie in Ihrer Broschüre auf die Daten, wie Sie die Patienten informieren, also dass man da schon sagen muss, da ist auch ein Risiko eines Schadens. Natürlich gebe ich Ihnen recht, wahrscheinlich ist die Inkontinenzrate unter Umständen dadurch bedingt, dass 50 % nachher doch eine radikale Therapie haben und die dann deswegen ... Ich weiß es nicht. Das kann man vielleicht nicht genau herausfinden, zumindest aus dem Paper selber so nicht herausholen. Aber trotzdem ist es ja schon so, dass die alle mal gestartet sind mit dem Ziel, quasi hier nichts zu machen. Und es kommt nicht ganz so raus.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Punkte zu diesem Abwägungs-, Gewichtungspunkt? Wie gesagt, ich gehe davon aus, dass Sie insbesondere die Quellen, die Arbeiten, die Sie genannt haben, die Sie in dem Bericht vermisst haben und wo Sie denken, dass das noch relevante Daten liefern würde, in Ihren Stellungnahmen zitiert haben, sodass wir die dann angucken, prüfen und gegebenenfalls heranziehen können.

Dann kommen wir jetzt zu

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Berücksichtigung der neueren Screeningstrategien:

a) Welche Änderungen könnten sinnvoll sein und wie gut sind eventuelle Auswirkungen belegt?

b) Was sind die Gründe für die Einschätzung, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakrebscreenings mittels PSA-Test durch diese Neuerungen verbessert wird?

Ulrike Paschen: In mehreren Stellungnahmen wurde zum Ausdruck gebracht – und hier jetzt auch wieder –, dass die Neuerung der aktuellen Screeningstrategien nicht angemessen berücksichtigt wurden, der PSA-Test, ergänzende Screeningstests sowie neue Biopsiemethoden. Diese neuen Screeningstrategien würden die Anzahl der überdiagnostizierten Männer sowie die Anzahl der falsch-positiv getesteten Männer reduzieren, und zwar unter Beibehaltung des Effekts bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und des Auftretens von Metastasen.

Dazu haben wir folgende Fragen an Sie: Welche Änderungen könnten sinnvoll sein und wie gut sind eventuelle Auswirkungen belegt? Was sind die Gründe für die Einschätzung, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test durch diese Neuerungen verbessert wird, sprich, dass ausschließlich die Komplikationen durch Übertherapien reduziert werden bei Beibehaltung des Effekts bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität?

Jens Rassweiler: Wir haben uns dazu ja auch in unserer Stellungnahme ein bisschen geäußert. Es geht letztendlich um das Konzept einer leitliniengerechten Prostatakarzinomfrüherkennung mit dem Ziel: Wir nutzen die Erkenntnisse aus den Screeningstudien – haben wir vorher im Detail gemacht –. Wir nutzen vielleicht dann auch den selektiven Einsatz moderner etablierter Untersuchungsverfahren – da kommen wir nachher drauf –, multiparametrischer MRT. Wir wollen eine Verbesserung der Biopsie Ergebnisse haben, also egal welche Zahlen unnötig und negativ wären. Das heißt, Sie können heute nachweisen – wir kommen vielleicht nachher noch mal darauf –, dass Sie eine höhere Trefferrate haben, wenn Sie das machen, oder dass Sie - ich meine, nehmen Sie mal die PRECISION-Studie, erst mal 28 % der Patienten gar nicht biopsieren, weil die schon mal rausfallen; ich meine, wir haben nachher vielleicht auch da Fachleute am Tisch, die das noch sagen - dadurch eigentlich versuchen, den Schaden auf der einen Seite zu minimieren. Das ist, glaube ich, das, was geht. Zu den prognostischen Markern kann er wahrscheinlich aus seinen Studien noch ein bisschen mehr sagen. Da hat er ja auch die Daten geliefert.

Ich möchte eigentlich nur sagen, dass wir schon versuchen, dieses System zu etablieren in einem dreistufigen Konzept, was vielleicht für den G-BA natürlich eine Möglichkeit wäre, das zu diskutieren. Das heißt, dass man sagt, wir tun alle Männer aufklären über Vor- und Nachteile basierend vielleicht auf den hier ermittelten Ergebnissen. Dann sollte vielleicht ein Konsens sein. Und die, die sich daran beteiligen wollen, werden dann altersentsprechend untersucht, PSA ab 45, über 70 keine mehr, unterschiedliche Werte, dass ich dann sagen kann - er kommt

vielleicht nachher drauf -, ob ich die Intervalle habe, alle vier Jahre, alle zwei Jahre - wir haben es Ihnen ja geschickt -, jedes Jahr zusammen mit der digitalen rektalen Untersuchung. Und dann eben bei spezifischen Indikationen, wo wir nicht sicher sind, wenn wir eine Biopsie haben, wäre es dann schon gut, dass man dann sagt, okay, man macht ein multiparametrisches MRT, um zu sagen, dann kann man die raustun, und dann werden nur noch die gemacht. Ich glaube, auch für die Kassen ist das kein ... Ich habe mal eine Kostenkalkulation gemacht. Nicht für jeden Mann, der das macht, ist das so exorbitant, dass man sagt, dass das Wahnsinnskosten sind. Es muss nicht jeder Mann unters MRT, sondern nur in gezielten Fällen. Das wäre unsere Vorstellung dieses Konzepts. Das ist nur mal, um das in den Raum zu stellen. Das wird jetzt vielleicht unterfüttert durch die entsprechenden Sachen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann unterfüttern Sie mal, Herr Recker.

Franz Recker: Ich glaube, wir müssen realisieren, dass diese ERSPC-Studie ein klinisches Follow-up von 14, 16 Jahren, teilweise 19 Jahren, jetzt Rotterdam, hat. Was das Gute ist, ist, dass wir die initialen PSA-Werte alle haben und dass wir gesehen haben, dass über die Hälfte der Männer einen PSA-Wert unter 1 hat, und dass die sieben, acht Jahre keinen Tumor entwickeln. Wir sparen in der Schweiz 49 Millionen Franken pro Jahr, weil wir die Kontrollintervalle auf vier, fünf Jahre verlängern. Sagen Sie mir eine Tumorentität, wo Sie das machen können mit einem einfachen Test. Das heißt, diese number necessary to invite reduziert sich jetzt weiter.

Das Zweite ist: Wir haben für die Leute mit einem PSA größer 3 verschiedene Kalkulatoren. Wir haben einen in der Schweiz, aber der Beste ist sicher der in Rotterdam, mehrfach validiert. Sie reduzieren die Anzahl der Biopsien um 30, 40 %, und Sie reduzieren die Anzahl der klinisch irrelevanten Tumore, die Sie Gott sei Dank nicht diagnostizieren, um den Mann nicht mit einem Malus der Krebsdiagnose zu belasten, um 25 %. Das heißt, das ist ein Finetuning, das wir jetzt haben. In meinen Augen, wenn ich das so sagen darf, ist es so, dass sich die Vorsorge in das window of opportunity begeben sollte. Das heißt, der Mann, der bereit ist, sich mit den Konsequenzen der Nebenwirkungen der Therapien zu belasten, der muss zwischen 3 und 10 entdeckt werden, aber da muss nicht jeder die Biopsie haben, nicht jeder diese ganzen Follow-ups haben, und dann spezifisch den anderen Untersuchungen zugeführt werden. Aber wir können in über der Hälfte, wir können in 75 % der Männer – auch die unter 2 sind, bekommen innerhalb von drei Jahren kein Karzinom – anhand der Kalkulatoren, die vorhanden sind, die Kontrollintervalle ausdehnen. Wenn ich das auch bis 2 noch ausdehne, dann habe ich über 70 Millionen Franken in der Schweiz gespart.

Peter Hammerer: Ich glaube, wir sind alle einer Meinung, dass es um eine Risikostratifizierung geht. Das, was Herr Recker eben schon gesagt hat, ich glaube, wir stimmen dem zu. PSA hilft uns, ein Risiko einzuschätzen. Männer mit einem sehr niedrigen Wert, haben ein sehr niedriges Risiko, ein Prostatakarzinom innerhalb eines gewissen Zeitraums zu entwickeln. Wir haben zusätzliche Parameter. Es gibt viele Daten, die zeigen, dass der Einsatz verschiedener Parameter, sei es freies PSA, PSA-Dichte und die bildgebenden

Verfahren, die Herr Rassweiler erwähnt hat, helfen, diese Risikostratifizierung zu verbessern. Das ist das, was aktuell gemacht wird. Kaum einer sagt heute, PSA-Wert über 4 schlecht, da muss man biopsieren, unter 4 ist alles gut. Diese willkürliche Grenze von 4 ist ja keine biologische Grenze, sondern ist irgendwann willkürlich gesetzt worden. Ich glaube, davon müssen wir wegkommen, und wir müssen die Informationen und die Möglichkeiten, die wir heutzutage haben, anwenden. Darüber können wir genau die Probleme, die Sie am Anfang angesprochen haben, deutlich beeinflussen.

Thomas Kersting: Ich finde das sehr wichtig, was von Herrn Recker gesagt worden ist, weil wir ja auf den Prostate Health Index als ein wesentliches Instrument hingewiesen haben, das eingeführt werden kann und nachgewiesen ist dafür, dass es einen wesentlichen Beitrag dazu leistet, dass die Rate der unnötigen Prostatabiopsien verringert wird. Ich glaube, dass es wichtig ist. Es ist in einem kleinen Einsatz sozusagen hinten in 4.3.5 bei Ihnen im Bericht aufgenommen worden, wenn es denn Effektmodulatoren gibt – ich glaube, so haben Sie es genannt –, dann würden Sie die schon noch mal berücksichtigen. Ich glaube aber, dass gerade angesichts der Hinweise, die gegeben worden sind und die auch in unserer Stellungnahme sind, es ganz wichtig ist, dass das eine andere Art von Bedeutung bekommt in Ihrem Bericht, in Ihrem Vorbericht. Denn wenn ich auf Ihre Eingangsbemerkung der Überdiagnose und der daraus folgenden Übertherapie, aus der sich der wesentliche Schaden ergibt, rekurriere, dann ist ja jede Maßnahme, die dazu führt, dass genau diese Kette durchbrochen wird oder dass sie zumindest an bestimmten Stellen verändert wird, der wesentliche Hebel in der Schaffung von Nutzen für die Patienten. Insofern würden wir darum bitten, dass das eine andere ... Es scheint mir im Vorbericht eine untergeordnete Präferenz zu haben, was hier gemacht worden ist. Deswegen haben wir uns noch mal erlaubt, explizit darauf hinzuweisen, dass das gemacht werden sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Die Punkte, die Sie jetzt angesprochen haben – ich will die gleich noch mal kurz zusammenfassen –, sind uns natürlich nicht fremd. Das Problem ist nur, es gab vor allen Dingen auf der linken Seite – ich habe das mitgeschrieben – diverse Verben, die hießen: wir versuchen das, wir versuchen das zu etablieren und ähnliche. Ich bin nicht überzeugt davon – das ist ja auch Ausdruck unseres Berichts geworden –, dass die verschiedenen und grundsätzlich plausiblen Aktivitäten, die das Problem, das Herr Kersting gerade beschrieben hat, versuchen anzugehen, reif sind, ausgereift sind, ausreichend mit Daten basiert sind, dass sie in einem Gesundheitssystem wie bei uns durchgehend eingeführt werden können.

Ich will jetzt noch mal die drei Punkte, die ich gerade aufgenommen habe, aufnehmen. Einer fehlt mir da noch. Den kann ich noch ergänzen.

Das eine wäre, den Cut-off und vielleicht auch sogar die Dynamik, also das PSA selber in irgendeiner Weise einzubeziehen, also von diesem strikten Cut von 4 oder irgendwas abzugehen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt wäre, die Einladungsintervalle abhängig von möglicherweise initialen PSA-Werten anders zu gestalten, was – das sage ich hinzu – im deutschen Gesundheitssystem massive Probleme macht. Das ist beim Zervixkarzinom endlos diskutiert worden, und zwar nicht mit einer Differenzierung, sondern es ging nur um zwei verschiedene Optionen. Das ging schon überhaupt gar nicht. Das ist jedenfalls eine Option, die man sich vorstellen kann.

Die dritte Option ist, einen Algorithmus zu haben, der Männer trotz eines möglicherweise auffälligen PSA zu einer Biopsie bringt oder davon abbringt, also – auf Deutsch – nicht alle biopsiert.

Und der vierte Punkt wäre, eine möglicherweise MRT-gestützte oder anders spezifischere Biopsie zu machen.

Das sind die vier Bereiche, wo ich mir vorstellen kann: ja, das sind Dinge, wo es naheliegt, wo es auch – Sie haben es beschrieben – durchaus Ansätze von Daten oder Erfahrungen gibt, die in eine Verbesserung des Prostatakarzinomscreenings einführen. Das kann ich mir alles vorstellen. Wir können diese Optionen ja auch aufführen.

Jetzt gibt es nur zwei Fragen. Die erste Frage ist: Gibt es für alle diese Punkte ausreichende Daten, und zwar selbstverständlich in zwei Richtungen. Es wäre ja schon schön – das ist nicht so abwegig –, dass bestimmte Dinge ... Wenn ich einen Algorithmus mache, um die Biopsien zu verringern, werde ich weniger Biopsien haben. Das ist klar. Das heißt, ich werde weniger Überdiagnosen haben. Ich hätte natürlich ganz gerne, dass der Effekt genauso hoch bleibt und dass ich nicht möglicherweise Tumore übersehe, die ich lieber gerne gefunden hätte. Man braucht also schon irgendwie ein bisschen Datensubstanz. Vielleicht gibt es die.

Und der zweite Punkt ist, aber das ist jetzt nicht mein Job, sondern der vom G-BA: Ich bin nicht so ganz überzeugt davon, dass das deutsche Gesundheitssystem völlig unabhängig von leitlinienbemühten Urologen ausreichend etabliert und ausgereift ist, um diese differenzierten Strategien umzusetzen. Ich habe, wie gesagt, verschiedene Korrespondenz geführt im Zusammenhang mit dem PSA-Screening, und ich habe Kollegen erlebt, die Überdiagnose schlichtweg abgestritten haben. Ich stelle mir dann vor, dass diese Kollegen Männer beraten für die Früherkennung. Das ist ein Fall, mit dem ich mich längere Zeit unterhalten habe. Ich will gerne zugestehen, dass es wenige Fälle sind, aber ich fürchte, es sind zu viele. Insofern habe ich - aber das ist nicht unser Job, das muss der G-BA sortieren – ein bisschen Probleme damit oder hätte im Moment noch Vorbehalte, diese Dinge in ein - in Führungsstrichen - Programm, wie immer das ausgestaltet ist, zu überführen. Aber der entscheidende Punkt wäre für mich – das werden Sie hoffentlich in Ihren Stellungnahmen auch noch mal mitgegeben haben –: Welche einigermaßen belastbaren und validen Daten gibt es, die uns berechtigen, zu sagen, diese vier Komponenten, die ich beschrieben habe, führen wirklich in den und den Punkten, die jetzt noch defizitär sind, zu relevanten Verbesserungen?

Peter Hammerer: Zur Bildgebung gibt es, glaube ich, viele Daten, gibt es große randomisierte Studien, die gezeigt haben, dass der Einsatz der Bildgebung, also des multiparametrischen MRT, die Anzahl der aggressiven Tumore erhöht, die Anzahl der insignifikanten, wie immer man das definiert, verringert. Diese Daten liegen vor. Es gibt, glaube ich, genug Studien.

Moderator Jürgen Windeler: Nur als Ergänzung dazu: Bei uns im Haus läuft noch ein Bericht, der mit diesem nichts zu tun hat, der sozusagen in einem anderen Programm läuft, über MRT-gestützte, also Fusionsbiopsie. Da werden wir uns damit beschäftigen, und dann sind wir da vielleicht auch schlauer.

Jens Rassweiler: Dann brauchen wir das gar nicht zu vertiefen, PRECISION-Study usw. Das ist Ihnen ja sowieso geläufig, haben Sie ja auch zitiert.

Es geht darum, dass man in dem Zusammenhang vielleicht noch sieht, dass die ... Es gibt ja quasi schon ein Modell. Sie haben vorhin gesagt, die Urologen machen das nicht alle, und Sie haben Einzelfälle genannt. Ich möchte schon betonen: Wir haben zunehmend über 100 Prostatakarzinomzentren. Das ist gewollt. Es gibt hier ein System, DKG, Onkozeit usw. Es werden jetzt auch weitere Organzentren entstehen. Ich möchte da schon auf die Bemühungen innerhalb der Urologen hinweisen, die ja dann auch Früchte tragen. Da geht es schon um relevante Behandlung von Patienten. Ich denke schon, dass wir, wenn wir mit dem G-BA verhandeln, sagen können: Wir bemühen uns natürlich von unserer Seite, das entsprechend darzustellen und nicht einfach zu sagen, das geht in die Community und dann sind da Leute, die sich nicht daran halten.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Ich bin an keiner Stelle dabei, die Bemühungen der Urologen, auch speziell was Zentren angeht, in irgendeiner Weise infrage zu stellen. Es geht hier um etwas Anderes. Es geht hier um ein PSA-Screening, um das jetzt mal so verkürzt zu sagen, in der Breite und nicht in onkologischen Zentren, das heißt auch nicht nur bei Urologen, sondern selbstverständlich auch bei Allgemeinmedizinerinnen und Ähnlichen, die wissen und verstehen müssen, was sie ihren interessierten Männern erzählen.

Sie haben vorhin auf den Punkt hingewiesen, dass vielleicht nicht jedem klar ist, welches Leiden mit einem metastasierten Prostatakarzinom verbunden ist. Wie gesagt, wir stellen uns das schon vor. Ich habe das durchaus vor Augen. Ich habe das auch noch erlebt. Aber der Punkt ist eben, dass in urologischen Zentren nicht das erlebt werden kann, was auch gar nicht sein kann, weil die Patienten da gar nicht auflaufen, was in Praxen mit Männern und deren Informationen und deren Management sozusagen passiert.

Noch mal: Ich habe ein paar Einblicke bekommen, nicht nur durch den PSA-Test. Ich bin da ein bisschen skeptisch, muss ich vorsichtig sagen.

Franz Recker: Was die Kalkulatoren und die Güte der Kalkulatoren angeht, so muss man sagen, dass sie mehrfach validiert sind, in verschiedensten Populationen, auch in den USA und in Kanada und auch innerhalb der ERSPC. Holland zum Beispiel macht jetzt ein aktives

Vorsorgeprogramm in der Hinsicht, dass die Hausärzte eben auch diese Kalkulatoren benutzen. Sie sind frei zugänglich und es gibt verschiedenste Parameter, die Sie eingeben können. Dann bekommen Sie immer die Antwort, ja, empfehlen wir, oder nicht, und so und so ist das Risiko. Das heißt, ich glaube, das ist aus der Erfahrung gewachsenes Wissen, was die Biopsierate reduziert und was auch die Überdiagnostik reduziert.

Ich bin mir nicht sicher, wie es in Deutschland ist. In der Schweiz benutzen sie es. Weil diese Kalkulatoren aus unserer eigenen Population entstanden sind, ist das auch naheliegend. Aber ich glaube auch, dass man diese Population von Holland auf Deutschland übertragen kann, diesen Rotterdamer Kalkulator.

Wovon ich abrate – da möchte ich einen großen Punkt setzen –: Es gibt ja auch diesen amerikanischen PCPT-Kalkulator. Dieser amerikanische PCPT-Kalkulator ist aufgrund von Biopsien entstanden. Eine Biopsie sagt Ihnen nichts über den klinischen Verlauf. Das ist der Unterschied. Der ERSPC-Kalkulator hat dieses Follow-up von 15, 16 Jahren und ist darüber klinisch entstanden. Das ist sein Charakteristikum, dass er nicht eine Histologie als Risiko klassifiziert, sondern die klinische Entwicklung. Insofern glaube ich, dass man diesen ERSPC oder den Schweizer Kalkulator sicher weiter propagieren muss. Ich gebe Ihnen recht, dass er nicht überall angekommen ist. Das ist eine Frage, die wir viel aktiver angehen müssen, weil etliche Hausärzte oder Urologen sich gar nicht dessen bewusst sind. Da bin ich voll bei Ihnen. Aber dafür muss man nicht das Ganze negieren.

Oliver Grimm: Sie haben gerade gesagt, der Arzt muss ungefähr wissen, was er seinen Patienten sagen soll. So habe ich Sie jedenfalls verstanden. Dazu ist Ihr Bericht aber leider nicht geeignet, weil Ihr Bericht letztlich Massenscreening evaluiert. So war es in den Studien. Deshalb noch mal meine Aufforderung an Sie: Rechnen Sie die Effekte heraus, die durch praktisch Nichterscheinen zum Test und durch Kontaminationen entstanden sind. Das können Sie machen. Dann kann der Arzt diese Beratung, wie Sie sie gerade selber gefordert haben, durchführen. Mit Ihrem Bericht jetzt kann er die Frage nach Nutzen und Schaden dem individuellen Patienten, der bei ihm sitzt und sagt: „Ich möchte einen PSA-Test machen“ oder fragt: „Was nützt es, was nicht?“, nicht beantworten. Er kann nur beantworten, was ein Massenscreening bringen würde. Ich weiß, das war Ihr Auftrag. Aber das, was eigentlich die Patienten, die das initiiert haben, wollten, war, dass der individuelle Mann beraten werden kann: Was ist der Nutzen und Schaden, wenn ich jetzt bei dir, Urologe, Hausarzt, einen PSA-Test mache?

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann zwar den Wunsch verstehen, nur das Problem ist, diese Frage ist nicht zu beantworten. Das muss ich mal ganz einfach und banal sagen.

Oliver Grimm: Sie können es abschätzen.

Moderator Jürgen Windeler: Sie können eben nicht ohne Weiteres hingehen und die Menschen aus den randomisierten Studien, die ja nicht umsonst so randomisiert gewesen sind,

diejenigen herausnehmen, die hochcompliant waren oder sich an irgendetwas gehalten haben oder die Teilnehmer gegen Nichtteilnehmer. Das funktioniert eben alles nicht - das weiß man eigentlich auch in Screeninguntersuchungen relativ gut -, was bei Screeninguntersuchungen umso weniger funktioniert, weil es gibt dann Verzerrungen, und die Verzerrungen bei diesen winzig kleinen Effekten – winzig klein sind die Effekte nun leider, jedenfalls rein mengenmäßig – wirken sich sehr stark aus. Das heißt, eigentlich ist es nach meiner Einschätzung durchgehender internationaler Konsens bei allen Agenturen, die solche Bewertungen machen, dass man sich auf solche Ergebnisse randomisierter Studien stützen muss, und zwar die randomisierten Studien stützen muss, dabei diejenigen möglicherweise etwas schwächer berücksichtigen muss, die gravierende Mängel wie massive Kontamination und solche Dinge aufweisen. Aber die Abschätzung für eine andere Situation ist jedenfalls außerordentlich schwierig, gewagt und unsicher.

Oliver Grimm: Dann sollten Sie das aber auch tun, wenn Sie sagen, wenn da eine erhebliche Kontamination ist, dann muss man das ausblenden. Sie kommen selber in Ihrem Bericht zu dem Schluss, dass die PLCO und die ERSPC Finnland eine hohe Kontamination aufweisen. Sie haben es aber nicht ausgeblendet. Das wäre meine zweite Bitte oder Aufforderung an Sie. Sie geben ja eine Abschätzung, in welchem Range sich der Effekt bewegt. Das heißt, Sie können sehr wohl diese beiden Studien, von denen Sie selber sagen, die haben eine hohe Kontamination, herausnehmen und die Berechnungen noch mal durchführen. Dann bekommen Sie halt einen etwas anderen Range möglicherweise. Das wäre meine Bitte an Sie.

Moderator Jürgen Windeler: Das werden wir mal aufnehmen und prüfen.

Franz Recker: Was die finnische Studie und die Kontamination angeht, habe ich Ihnen auch die Daten geschickt. Das zeigt, dass in der Kontrollgruppe die Inzidenz der Karzinome wesentlich höher war als die erwartete Inzidenz über die letzten zehn Jahre vorher. Das heißt, die Kontamination haben Sie. Sie wissen, dass auch die Hausärzte zu 70 % in der Kontrollgruppe gescreent haben in Finnland usw. Das sind Dinge, die natürlich das Ausmaß der Mortalitätsreduktion beeinflussen. Insofern, finde ich, zeigen die Studien uns: Ja, es gibt diesen Benefit, aber wir dürfen nicht sagen, dass wir diesen Benefit, den wir in den Studien haben, meinetwegen Risk Ratio 22 % oder was, als Ausmaß des Benefits übernehmen. Dafür sind die Studien nicht da. Die Studien sind dafür da, um nachher eine Analyse zu machen, woran es gelegen hat, dass der Benefit so, oder so, oder so ist. Wenn Sie sich Holland angucken und die Kontamination ausschließen und die Compliance hoch haben, dann sind Sie bei 50 %. Jetzt gibt es eine Arbeit, die gerade erschienen ist, über 19 Jahre Holland. Da liegen Sie bei 52 % Reduktion. Ich bin bei Ihnen, wenn Sie sagen, wir brauchen diese prospektiv-randomisierten Studien, um sauber zu sagen, da ist ein Benefit oder nicht. Aber das Ausmaß darüber, was wir den Patienten sagen, muss eine andere Qualität haben.

Jens Rassweiler: Sie beziehen sich ja auch auf diese neueren Möglichkeiten, multiparametrisches MRT usw., und zitieren diese zwei Studien und sagen, wenn wir bis 2028 warten, dann kommen die Ergebnisse. Das ist halt die große Frage. Das ist schon fast TOP 4,

also wie es weitergeht. Ich fände es nicht gut, wenn wir noch einmal acht oder zehn Jahre warten müssen, um dann zu sagen, okay, jetzt haben wir das wieder gefunden, dann finden wir da noch was. Wenn wir schon hochrangig publizierte Studien zum MRT haben – wir haben es ja vorher schon gezielt -, wenn wir Aussagen haben, wir können aus den Studien, die wir jetzt haben, Risk-Kalkulatoren ausrechnen ... Also, wir haben eine ganze Menge in der Hand. Ich will nur sagen: Ich fände es sehr traurig, wenn wir das praktisch nicht nutzen könnten für die Zukunft und sagen würden, jetzt sind uns wieder die Hände gebunden, jetzt warten wir, bis die zwei Studien fertig sind, und dann haben wir die Datenlage. Das halte ich nicht für das richtige Konzept.

Nils Krochmann: Ich glaube auch, dass es hilfreich ist – Sie haben es in dem Bericht auch schon getan –, diese Punkte anzusprechen. Die Entwicklungen, die da stattgefunden haben, erwähnen Sie auch und diskutieren die auch kurz. Wie wir gehört haben, es gibt ja Daten dazu. Es gibt Daten zum MRT, es gibt Daten, die Basis sind für die Risikokalkulatoren. Ich glaube, das ist einfach hilfreich auch für den Leser oder Adressaten des Vorberichts, diese Punkte noch etwas stärker herauszuheben oder die Daten, die es dazu gibt, zumindest zu nennen und quasi die Bewertung des aktuell durchgeführten Screenings, was ja ein leitliniengerechtes Screening ist und Leitlinien abbildet und, wie Herr Grimm schon sagte, kein breites Massenscreening ist, wie es in den Studien ist, also diese Evidenz ein bisschen besser zu beschreiben und den Bericht dem Leser für eine Bewertung etwas zugänglicher zu machen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank für die Anregungen.

Noch mal - ich habe gesagt, der G-BA muss das schließlich entscheiden -: Alle anderen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die bisher im deutschen Gesundheitssystem eingeführt worden sind, sind bevölkerungsweites Screening. Andere Optionen hat der G-BA auch gar nicht. Insofern ist der Bericht auf die Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningangebotes ausgerichtet. Dazu sind die Studien auch gemacht. Dafür sind die Studien abgesehen von Cut-offs und solchen Dingen auch grundsätzlich geeignet. Ob der G-BA eine andere Möglichkeit findet, die in Richtung einer individualisierten Früherkennung geht: wenn ein informierter Mann (was soll ein informierter Mann sein?) zum Arzt kommt und sagt, ich möchte aber gerne, dann darf er das von der GKV bezahlt bekommen ... Ob es in solch eine Richtung gehen kann, überlasse ich erst mal ihm. Das ist nicht unsere Aufgabe. Unsere Aufgabe ist, zu sagen: Wenn man im deutschen Gesundheitssystem nach § 25 SGB V eine Früherkennungsuntersuchung – das ist da sehr klar strukturell geregelt – einführen will, dann hat das bestimmte Grundlagen, dann hat das bestimmte Auswirkungen. Dieser Beschluss (siehe Mammografiescreening) muss nicht unbedingt, aber könnte ein Einladungsmodell sein, also jedenfalls alle. Wir reden hier über bevölkerungsweites Screening. Alle. Das ist unser Job, unsere Grundlage und unsere Zielrichtung, unser Auftrag.

Ob der G-BA eine andere Option findet, die in Richtung einer stärkeren Differenzierung, einer stärkeren Individualisierung geht, muss ich erst mal ihm überlassen. Und ob er dann für diese Entscheidung noch andere Daten heranziehen will ... Ich nehme das gerne auf, uns zu diesen

Entwicklungen zur Risikostratifikation, zur Differenzierung, zu differentiellen Biopsien, eventuell auch zu differentiellen Einladungsintervallen zu äußern. Wir werden noch einmal gucken, in welcher Weise wir das adressieren können.

Aber noch mal: Unser Auftrag, nicht nur der konkrete Auftrag, sondern die ganze Rahmenbedingung ist – daran kann auch der Patientenantrag nichts ändern –, zu sagen: Was könnte die Grundlage für die Einführung eines bevölkerungsweiten Screeningangebots für Männer in irgendeinem Altersrange sein?

Und wir werden andere Dinge – die Anregung nehme ich gerne auf – noch mal prüfen, inwieweit wir uns da etwas allgemeiner oder sogar datengestützt äußern können.

Jens Rassweiler: Ich habe noch eine Frage. Wir sind an sich ganz froh, dass wir in der Zwischenzeit – Sie kennen ja die politischen Hintergründe – sozusagen urologenweit – Sie können sich denken, wen ich meine – von der IGeL-Leistung weg sind und jetzt beide Urologenvereine das unterstützen, was über die Jahre nicht so einfach war. Das finde ich einen wichtigen Aspekt. Im Prinzip läuft ja ein Screening. Die Frage ist halt: Muss wirklich der Patient nachweisen, dass er den PSA-Wert bezahlt, dass er der interessierte Patient ist, oder kann das eine GKV-Leistung sein? Das ist ja, glaube ich, auch so eine Frage, die man da diskutieren muss.

Moderator Jürgen Windeler: Dann würde ich vorschlagen, dass wir den TOP 3 mit ein paar Girlanden und Ergänzungen abschließen und uns bewegen zu

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Gibt es Wortmeldungen zu einem Punkt, zu Themen, die jetzt noch nicht angesprochen worden sind?

Franz Recker: Ich kann Holland, Niederlande als Gedankenanstoß nehmen, dass Sie dieses landesweite Screening im Sinne der Benutzung der Kalkulatoren propagieren. Ich finde es schon wichtig, dass wir den informierten Mann haben, weil er entscheiden muss, ob er wirklich eine Therapie nachher durchführt. Sonst muss er gar nichts haben. Er muss sein Risiko wissen, 3 bis 4 % Mortalität, 8 % Morbidität, wir können es halbieren, je früher umso besser, dann haben wir noch bessere Erfolgchancen. Aber er muss damit d'accord gehen. Er darf nicht jung verheiratet sein und eine junge Frau haben, für die Sexualität das Größte ist. Ein Massenscreening in dem Sinne, weiß ich nicht, ob das ... Das ist Ihre Aufgabe, Ihre Frage. Da bin ich als Schweizer ein bisschen zurückhaltend.

Was ich aber propagieren möchte, ist, wenn, dann müssen wir das window of opportunity haben. Da haben wir auch die Zahlen, dass das organisierte Screening viel besser ist als das opportunistische. Mal so zwischendurch PSA zu machen, bringt überhaupt nichts. Wir haben eine erhöhte Inzidenz, aber die Mortalität reduziert sich nicht, weil wir die Männer, die wir ab

und zu testen, nicht im optimalen Zustand haben. Wir müssen den Mann im kurativen Stadium packen, und zwar so früh, dass wir ihn auch noch potenziert therapieren können.

Insofern glaube ich, window of opportunity und dann die Option dieser Kalkulatoren und das Ganze eben anhand der Kalkulatoren in gewissen Abständen und Benutzung des MRI oder 4K oder sonst etwas.

Moderator Jürgen Windeler: Nur noch mal die Rückmeldung: Ein organisiertes Screening kann nur ein bevölkerungsweites Screening sein, ob wir das nun Masse nennen oder nicht, es sind dann eben die Hälfte der Deutschen, nicht alle, Altersbegrenzungen noch dazu. Wir reden jedenfalls bei dem Auftrag und bei der Grundlage des Auftrags und auch bei dem Antrag im G-BA über diese Form von Anwendung. Da kann man dann diskutieren – das hat man beim Zervixkarzinom gemacht, das hat man beim Kolonkarzinom im Prinzip genauso gemacht – über unterschiedliche Intervalle, möglicherweise auch befundabhängige Intervalle. Da wird es schon hochkritisch beim organisierten Screening, denn da ist ja die Frage, organisiert heißt ein Einladungsmodell. Das heißt, irgendjemand muss diese Daten haben und in irgendeinem Computer quasi befundabhängig Einladungsintervalle machen. Sie können sich gar nicht vorstellen, was das für Diskussionen gibt. Wir reden also im Moment hier in dem Bericht als Grundlage oder als Aussage über ein bevölkerungsweites Screening. Ich kann mir auch vorstellen, dass wir noch mal gucken, ob wir das in dieser Weise ausreichend deutlich gemacht haben.

Persönliche Bemerkung, informierter Mann: Ich habe in meiner weiteren Umgebung, glaube ich, im Moment vier oder fünf Fälle mit Prostatakarzinom. Ich kenne keinen einzigen von denen, der informiert worden ist über das, was an ihm passiert. Ich schätze alle Bemühungen, das zu verbessern, wohlgerne, und wertschätze die ausdrücklich, aber ich glaube, dass die Realität – jetzt rede ich wieder nicht über die urologischen oder onkologischen Zentren, sondern ich rede über die Stelle, wo die Männer mit dem Angebot PSA-Screening oder PSA-Bestimmung konfrontiert werden ... Ich habe ganz erhebliche Zweifel, die auch empirisch gestützt sind – insofern ist es nicht nur eine persönliche Bemerkung –, dass dort die Information nicht so ist, wie sie eigentlich sein sollte, um es mal so zu sagen. Das wäre eigentlich die Voraussetzung dafür, dass wir uns in diese Richtung bewegen, oder jedenfalls eine Nebenbedingung, die wir dann versuchen müssten zu schaffen.

Weitere Wortmeldungen?

Thomas Kersting: Ich weiß nicht, ob sich das auf die Involvierung von Allgemeinärzten bezog, was Sie gerade sagten. Wir haben ja beispielsweise beim Mammascreeing eine starke Fokussierung auf die Radiologen und auf die Zentren, die das machen. Insofern ist vielleicht auch die Idee, wenn man schon ein solches Massenscreening, wie Sie es genannt haben, initiieren will und dann auch verproben will, dann ist es ja durchaus auch möglich, dass mit Einschränkungen zu versehen, dass also dieses Screening dort durchgeführt wird, wo auch die

entsprechende Kompetenz vorhanden ist. Das schließt sich ja vielleicht nicht aus. Das ist nur ein dezenter Hinweis.

Moderator Jürgen Windeler: Das wird der G-BA dann entscheiden und sich ausführlich mit den Interessen der verschiedenen Berufsgruppen auseinandersetzen. Ich lege Wert darauf, dass ich das nicht Massenscreening nenne. Ich finde den Begriff „Masse“ da völlig deplatziert. Ich nenne es bevölkerungsweites Screening. Das ist das, was das SGB V sozusagen vorsieht und was auch alle anderen Institutionen international als Bewertungsgrundlage herangezogen haben, wenn sie sich dazu geäußert haben, ob sie das empfehlen oder nicht.

Wer möchte noch mal?

Franz Recker: Sie haben eben erwähnt, dass bei den Kalkulatoren natürlich auch das erwähnt sein sollte, was man verpasst, was man nicht diagnostiziert. Ich finde das einen sehr guten Punkt. Auch das haben wir in der ERSPC. Wenn wir 30, 40 % sparen, verpassen wir 5 %. Das heißt aber nicht, dass wir sie nicht doch noch – in Anführungszeichen – bei einem späteren Check-up diagnostizieren. Da kann ich Ihnen beipflichten.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Das ist natürlich bei der Frage, die wir unter TOP 3 besprochen haben, nicht nur bei den Kalkulatoren, sondern auch beim Fusions-MRT, schon die Frage, es ist relativ – deswegen habe ich es vorhin gesagt – plausibel und teilweise auch durch Daten gestützt, die ich nicht alle kenne – deswegen sage ich „teilweise“ –, dass man da die Zahl der Diagnosen, vor allen Dingen auch die Zahl der Überdiagnosen reduzieren kann, also ein wesentliches Schadenspotenzial. Das Problem ist, ich befürchte, dass man nicht so gut weiß, was man dabei verpasst, insbesondere natürlich prognostisch dabei verpasst. Es ist ja nicht entscheidend, dass man möglicherweise einige Prostatakarzinome verpasst – das ist auch nicht schön –, aber das Entscheidende wäre natürlich: „Ändert sich der Effekt, den man im Moment in den Studien sieht in bemerkenswerter und bedenkenswerter Form?“. Ich weiß es nicht. Ich will mich dazu auch nicht äußern. Es ist jedenfalls eine Frage, die man an der Stelle noch stellen muss.

Nils Krochmann: Eine letzte Anmerkung noch zu dem Punkt breites Bevölkerungsscreening. Sie hatten am Anfang auch gesagt, das PSA-Screening bzw. die PSA-Untersuchung selber hat keinerlei Schadenspotenzial. Da geht kein Schaden für eine breite Population aus, sondern der Punkt ist: Wenn wir in dem PSA etwas finden, dann müssen wir die Patienten herausfinden, die von einer weiteren Diagnostik, ob es weitere PSA-Kontrollen sind, ob es eine invasive Diagnostik oder gar eine Therapie ist, profitieren. Dann kommen wir nämlich gerade trotz des breiten Screenings zu einer Reduzierung des Risikos. Da sind breites Screening oder individuelles Screening gar nicht so verschieden. Das Screening ist breit oder kann breit sein, aber, ich glaube, der negative Effekt nimmt ab, wenn wir quasi die Ergebnisse, die wir aus der initialen PSA-Untersuchung ziehen, anders bewerten, wie es ja heutzutage passiert.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, ich stimme der Differenzierung zu. Trotzdem ist natürlich die übliche Nomenklatur, dass man das als bevölkerungsweites Screening bezeichnet, was sozusagen den initialen Test angeht. Insofern ist es eine initiale PSA-Bestimmung, um es mal so zu sagen. Das ist das bevölkerungsweite Screening. Jeder kriegt das, jedenfalls jeder, der das möchte. Und dann kommen die differenzierten Konsequenzen.

Noch mal: Wir haben viel Sympathie dafür – deswegen haben wir es auch erwähnt –, dass es verschiedenste Bemühungen gibt, die ja auch deutlich machen, was hier auch deutlich geworden ist, das PSA ist nicht die letzte Lösung, dass es viele Initiativen gibt, um die Mängel, die die PSA-Bestimmung hat in der bisherigen früheren Form, zu beheben. Das ist sehr anerkennenswert. Die Frage ist einfach, ob diese Dinge ausreichend gut mit Daten gestützt sind, um darauf jetzt ein Screeningangebot aufbauen zu können. Das werden wir uns noch mal auch anhand Ihrer Stellungnahmen angucken.

Franz Recker: Im Vorbericht schreiben Sie, dass es für die prostatakarzinomspezifische Mortalität Hinweise für einen Nutzen gibt für ein PSA kleiner 4. Sie beziehen sich da auf die Göteborg-Studie. Der Median des PSA in dieser Studie war nicht unter 4, der war 4,4 oder 4,5. Das ist das eine.

Die zweite Message ist: Für andere Gruppen größer 4 ergibt sich kein Anhalt für den Nutzen. Ich glaube, wir haben das heute sehr intensiv diskutiert, dass Sie diese finnische, die PLCO-Trial und die ERSPC-Trial in der Schweiz usw. auch über 4 eingliedern müssen und dass diese beiden Aussagen, glaube ich, aus dem Vorbericht so nicht mehr stehen dürfen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, nehmen wir mit. Danke.

Dann habe ich jetzt den Eindruck – ich gucke noch einmal rum –, dass alle das gesagt haben, was sie sagen wollten. Ich bedanke mich dafür, dass Sie uns hier unterstützt haben.

Noch mal: Wir werden Ihre Stellungnahmen und das, was Sie heute beigetragen haben, uns sehr sorgfältig angucken, prüfen, gucken, was wir daraus noch für Schlussfolgerungen, für Änderungsbedarf im Bericht realisieren können. Wir werden dann dem G-BA unseren Abschlussbericht vorlegen. Dann sind wir alle sehr gespannt, was der G-BA daraus macht.

Thomas Kersting: Gibt es ein Protokoll über die Sitzung?

Moderator Jürgen Windeler: Es gibt ein Wortprotokoll.

Thomas Kersting: Aber es wird erst später veröffentlicht, wenn es beim G-BA liegt? Oder gibt es das separat für die Runde hier?

Ulrike Paschen: Zeitgleich mit dem Abschlussbericht.

Jens Rassweiler: Ich möchte mich im Namen der DGU und EAU – bin ich ja beides vertreten – sehr herzlich bedanken, dass wir die Möglichkeit hatten. Ich denke, es war ein sehr konstruktives Gespräch.

Moderator Jürgen Windeler: Das freut mich. Danke. Guten Heimweg!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e. V. (AUO), Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO).....	A 2
A.1.2 – Bayerische Urologenvereinigung e. V.....	A 12
A.1.3 – Beckmann Coulter Inc.	A 17
A.1.4 – Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BvDU).....	A 23
A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO).....	A 29
A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU).....	A 39
A.1.7 – Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e. V.	A 51
A.1.8 – European Association of Urology (EAU).....	A 56
A.1.9 – Janssen-Cilag GmbH.....	A 61
A.1.10 – Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)	A 67
A.1.11 – Schweizerische Gesellschaft für Urologie (Swiss Urology)	A 70
A.1.12 – Société Luxembourgeoise d’Urologie (SLU)	A 77
A.1.13 – Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (SWDGU)	A 81
A.1.14 – Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V.	A 86
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 90
A.2.1 – Huber, Gerald	A 90
A.2.2 – Karig, Franz	A 97
A.2.3 – Recker, Franz.....	A 100

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e. V. (AUO), Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)

Autorinnen und Autoren

- Bohmer, Dirk
- Fietkau, Rainer
- Gschwend, Jürgen
- Hammerer, Peter
- Krause, Mechthild
- Wiegel, Thomas

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01 Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test **Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.**

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. Jürgen Gschwend, München
Prof. Dr. Rainer Fietkau, Erlangen
Prof. Dr. Thomas Wiegel, Ulm
Prof. Dr. Mechthild Krause, Dresden
Prof. Dr. Dirk Boehmer, Berlin
Prof. Dr. Peter Hammerer, Braunschweig
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) und Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<p>Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler, sehr geehrte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG, sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. sowie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zum Vorbericht: Prostatakrebscreening mittels PSA-Test durch das IQWiG</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In dem Vorbericht des Gutachtens zur Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird geschlussfolgert:</p> <p>Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt“.</p> <p>Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet den überdiagnostizierten Männern (Männern mit einem Prostatakarzinom, das keiner Behandlung bedarf) sowie den Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund (Männern ohne Prostatakarzinom). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.</p> <p>Bezüglich der Gesamtmortalität ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Diese Empfehlung gegen ein PSA basiertes Screening entspricht der Empfehlung der U.S. Preventive Services Task Force (UPSTF) vom 22.5.2012 (1): The USPSTF recommends against PSA-based screening for prostate cancer (grade D recommendation).</p> <p>Diese Empfehlung wurde am 8.5.2018 revidiert, da u.a. die Ergebnisse der amerikanischen PLCO-Studie aufgrund einer erheblichen Kontamination des Kontrollarmes nicht bewertbar waren (2):</p> <p>Die neue Empfehlung lautet: For men aged 55 to 69 years, the decision to undergo periodic prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer should be an individual one. Before deciding whether to be screened, men should have an opportunity to discuss the potential benefits and harms of screening with their clinician and to incorporate their values and preferences in the decision.</p> <p>Im Juli 2019 wurden die 16 Jahres-Follow-up Daten der europäischen Screening Studie im European Urology publiziert (3).</p> <p>Die Number Needed to Diagnose (NND) für das Gesamtkollektiv reduzierte sich für den Zeitraum 16 Jahre auf 18.</p> <p>Obwohl es schwierig ist, Screening-Programme zu vergleichen, lag die Number Needed to Diagnose (NND) im schwedischen Zentrum nach 16 Jahren bei nur 7 und war mit den Ergebnissen des Brustkrebs Screenings vergleichbar bzw. besser.</p> <p>Dieses ERSPC-Update mit 3 weiteren Jahren Follow-up zeigt, dass die PCa-Mortalität absolut gesunken ist (3).</p> <p>Möglicherweise spielt die Häufigkeit des Screeninguntersuchungen hierbei eine Rolle, eine einmalige Messung des PSA-Wertes scheint nur einen sehr geringen Einfluss auf die tumorspezifische Mortalität zu haben, wie auch die im letzten Jahr im JAMA publizierten Daten aus England zeigen (4).</p> <p>Es wurden zwar mehr Prostatakarzinome entdeckt, dieses hatte aber keinen Einfluss auf das Sterberisiko der Patienten.</p> <p>Der Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) hat in einer zufällig ausgewählten Gruppe von Arztpraxen in England und Wales 189.386 Männern im Alter von 50–69 Jahren zu einem einmaligen PSA-Test eingeladen, die Vergleichsgruppe waren 219.439 Männer aus Hausarztpraxen (4).</p> <p>Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Jahren waren 549 Männer der PSA-Gruppe am Prostatakarzinom gestorben. Dies ergibt eine krankheitsspezifische Sterberate von 0,30/1.000 Personenjahre. In der Kontrollgruppe starben 647 Männer am Prostatakarzinom. Die krankheitsspezifische Sterberate betrug hier 0,31/1 000 Personenjahre.</p> <p>Allerdings weist diese Studie zahlreiche Probleme auf. Nur bei 1/3 der Teilnehmer aus der Screening-Gruppe wurde der PSA-Test durchgeführt.</p> <p>Wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert, erfolgte nur bei einem Teil der Patienten eine kurative Therapie, die Teilnehmer wurden im Rahmen der ProtecT-Studie vielmehr zu je einem Drittel einer radikalen Prostatektomie, einer Radiotherapie und einer aktiven Surveillance zugeordnet. Knapp 15 % der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe hatten ebenfalls einen PSA Test erhalten, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar sind (4).</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit der europäischen Screeningsstudie der Effekt mehrerer Screeningrunden untersucht (3).</p> <p>Männer, die an mindestens einer Screeningrunde teilnahmen, hatten nach Korrektur der Nichtteilnahme eine Senkung der PCa-Mortalität um 25%, und diejenigen, die an mindestens zwei Screeningrunden teilnahmen, hatten einen Rückgang von 48% (3).</p> <p>Der Einfluss von Screeningprogrammen auf die Gesamtmortalität einer Bevölkerung ist selten nachweisbar, dieses gilt auch für das Brustkrebscreening, Hautkrebscreening und Screening für colo-rektale Tumore.</p> <p>Eine effektive Krebsfrüherkennung in diesem Altersbereich hat kaum einen Einfluss auf die Gesamtmortalität. (5,6,7)</p> <p>Der Prozentsatz der Krebstodesfälle unter allen Todesfällen ist zu niedrig. Mit anderen Worten, die Gesamtmortalität wird von Todesursachen, die nichts mit dem gescreenten Krebs zu tun haben, dominiert.</p> <p>Die hierzu publizierte Metaanalyse “Does screening for disease save lives in asymptomatic adults” von Saquib et al schliesst folgende Schlussfolgerung; Among currently available screening tests for diseases where death is a common outcome, reductions in all-cause mortality are very rare or non-existent (7).</p> <p>Viele chronische Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Diabetes und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen weisen neben der Mortalität zahlreiche andere Symptome und Ereignisse auf, wie Dyspnoe, Blindheit, Nierenversagen etc.</p> <p>Selbst wenn die Mortalität nicht beeinträchtigt wird, werden informierte Männer jeden Screening-Test und jede Intervention, die das Risiko oder den Schweregrad dieser Ergebnisse senkt, schätzen.</p> <p>Deshalb ist der Endpunkt „Beeinflussung der Gesamtmortalität“ für ein Screening-Test fraglich (6,7).</p> <p>In Bezug auf das prostatakarzinomspezifische Überleben als auch auf die Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome zeigte sich jedoch ein Vorteil für das PSA-Screening. Genau dieser Vorteil, der sich durch eine PSA-Messung im Rahmen eines Screenings, aber auch ggf. im Rahmen einer individuellen PSA-basierten Früherkennung, wie sie in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfohlen wird, ist für den individuellen Patienten von großer Bedeutung.</p> <p>Neben dem Tod durch ein Prostatakarzinom führt ein Leben mit symptomatischen Metastasen und dauerhafter Systemtherapie über meist viele Jahre inklusive Hormon-, Strahlen- und Chemotherapien zu einer immensen Belastung des individuellen Patienten und des Gesundheitssystems.</p> <p>Im Gegensatz dazu liegt das im Vorbericht berichtete Überdiagnoserisiko für einen PSA Cut-off über 4 ng/ml (so wie in Deutschland üblich) oder höher bei 0,7% bis 1,6%. In Deutschland wird der PSA-Test als einer von mehreren Bausteinen zur Prostatakarzinom-Früherkennung von asymptomatischen Männern verwendet. Ein</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>alleiniger PSA-Wert ist für eine Risikostratifizierung und Entscheidung zur weiteren Diagnostik nicht ausreichend und muss immer im Zusammenhang mit weiteren klinischen Faktoren berücksichtigt werden.</p> <p>Die verbesserte Bildgebung hat ebenfalls die Erkennung signifikanter (d.h. behandlungsbedürftiger) Prostatakarzinome verbessert.</p> <p>Im European Urology präsentieren Kasivisvanathan und Kollegen eine systematische Übersicht und Metaanalyse zur MRT-Biopsie (8).</p> <p>Es wurden 68 Studien mit einem gepaarten Design und acht RCTs eingeschlossen, die insgesamt 14 709 Männer umfassten, die entweder sowohl MRT-TB als auch systematische Biopsie erhielten oder randomisiert wurden. Die MRT-TB entdeckte mehr Männer mit klinisch signifikantem Krebs als mit systematischer Biopsie (Erkennungsrate [DR] 1,16 [95% Konfidenzintervall {CI} 1,09–1,24], $p < 0,0001$) und weniger Männer mit klinisch nicht signifikantem Prostatakarzinom als mit systematischer Biopsie (DR 0,66 [95% CI 0,57–0,76], $p < 0,0001$).</p> <p>Mit dieser Strategie dürfte das Risiko für eine Übertherapie in der Praxis noch deutlich niedriger liegen.</p> <p>Es bleibt festzustellen, dass sich das IQWiG nicht mit der individuellen Früherkennung befasst hat, sondern mit einem potentiellen Screening aller Männer in Deutschland. Dieser Unterschied wird in der öffentlichen Diskussion jedoch gerne vermischt.</p> <p>Wie oben ausgeführt, zeigt jedoch das PSA-Screening bei Kriterien wie dem prostataspezifischen Überleben und der Diagnose metastasierter Prostatakarzinome in den Studien einen signifikanten Nutzen.</p> <p>Insbesondere die methodisch besseren europäischen Studien (z.B. ERSPC) mit geringerer Kontamination im Kontrollarm, belegen eine erhebliche Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität und des Metastasen-freien Überlebens.</p> <p>Die Argumentation des IQWiG, dass ein PSA-Screening Männer zwar vor dem Tod durch Prostatakarzinom bewahrt, aber die Gesamtmortalität nicht verbessert, greift aus Sicht der Verfasser viel zu kurz, denn statistisch betreffen nun mal rund 25 Prozent aller Krebserkrankungen beim Mann die Prostata, und das Prostatakarzinom ist je nach Jahr der Erhebung durch das Robert-Koch-Institut die zweit- bis dritthäufigste Todesursache beim Mann. Jährlich verzeichnen wir rund 60 000 Neuerkrankungen und mehr als 13 000 Todesfälle. Zusätzlich tragen rund 20 000 Männer ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit sich und leiden damit, wie oben ausgeführt, über Jahre an tumorbedingten Schmerzen und höchst unangenehmen Nebenwirkungen der notwendigen Therapien. Eine Früherkennung durch Screening oder individuelle Vorsorge kann helfen, genau das zu verhindern.</p> <p>Darüber hinaus wird bezüglich der Argumente zur Überdiagnose und Übertherapie ein Automatismus unterstellt: erhöhter PSA-Wert gleich Therapie gibt es in der Praxis praktisch nicht mehr. Jeder erhöhte PSA-Wert wird zunächst kontrolliert und eine Bildgebung durchgeführt (Ultraschall bzw. MRT-Untersuchung) (siehe Precision-Trial)(9).</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Findet sich ein Niedrig-Risiko Prostatakarzinom, so wird die aktive Überwachung angeboten (10). Aktuelle Daten zeigen, dass die aktive Überwachung (AS / WW) von 8,61% (2010) auf 34,56% (2015) bei Männern im Alter von ≤ 55 Jahren (P für Trend $<0,001$) und von 15,99% auf 43,81% bei Männern im Alter von ≥ 56 Jahren (P für Trend $<0,001$) angestiegen ist.</p> <p>Bei Patienten mit ≤ 2 positiven Stanzbiopsien stiegen die AS / WW-Raten bei Männern im Alter von ≤ 55 Jahren von 12,90% auf 48,78% und bei Männern im Alter von ≥ 56 Jahren von 21,85% auf 58,01%. Hierdurch wird eine potentielle Übertherapie weiter verhindert.</p> <p>Eine der Kernstudien, die erheblich zur Faktenlage des PSA-Screenings beiträgt, aber nicht in der Bewertung des IQWiG berücksichtigt wurde, ist die ProtecT Studie aus England (11). Hier kann der natürliche Erkrankungsverlauf einer randomisierten großen Patientengruppe verfolgt werden, die sich einer aktiven Therapie oder keiner Behandlung unterzogen.</p> <p>Diese 3-armige randomisierte prospektive Studie verglich eine Radikaloperation, eine definitive Bestrahlung und das Aktive Monitoring, also keine sofortige Behandlung. Hier wurden vom NHS (National Health Service) 228966 Männer eingeladen, eine PSA-Untersuchung durchführen zu lassen. Es wurden nur Patienten im Alter von 50-69 Jahren eingeladen, die eine Lebenserwartung von wahrscheinlich mehr als 10 Jahren aufwiesen. Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte, schweren Vorerkrankungen (renal, kardiovaskulär und pulmonal) wurden ebenso ausgeschlossen.</p> <p>Hier handelt es sich also um die Kerngruppe von Patienten, die am ehesten von einer Therapie profitieren falls sie ein signifikantes Prostatakarzinom haben.</p> <p>122502 Patienten antworteten, erhielten ein Informationsblatt zugeschickt und wurden zu einem Gespräch eingeladen.</p> <p>100444 Patienten folgten der Einladung.</p> <p>82429 Patienten erklärten sich nach einem ausführlichen Gespräch über die Komplexität der PSA-Testung einem Test bereit. Alle Patienten mit einem PSA unter 3 ng/ml oder über 20 ng/ml wurden ausgeschlossen.</p> <p>Somit handelt es sich bei diesem Kollektiv von 82429 Patienten um eine informierte, aufgeklärte Gruppe, die sich für eine PSA-Kontrolle mit dem Wissen um die Konsequenzen entschieden haben. Mithin diejenigen Patienten, die wir im Jahr 2020 in unseren Praxen und Kliniken in Deutschland sehen.</p> <p>8566 Patienten wiesen einen suspekten PSA-Wert auf. 7414 Patienten erhielten eine Biopsie. 2896 Patienten hatten eine Biopsie mit Nachweis eines Prostatakarzinoms. 2417 Patienten waren für eine Randomisation geeignet. 1643 Patienten wurden randomisiert 545 Patienten – Aktives Monitoring 545 Patienten – definitive Strahlentherapie 553 Patienten – radikale Prostatektomie</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>In der aktuellen Analyse konnte gezeigt werden, dass nach bisherigem (möglicherweise für diese Patientengruppe zu geringem Follow-up) zwar das karzinomspezifische Überleben in allen Kohorten gleich war und somit die Einschätzung des IQWiG diesbezüglich bestätigt wird. Betrachtet man aber das rezidivfreie und metastasenfrem Überleben, so findet sich ein signifikanter Vorteil der aktiven Therapien OP und Bestrahlung mit einer Hazard-Ratio von 0,23 und ca. 0,36; also eine 77% bzw. 64 % geringere Rezidiv- oder Metastasierungswahrscheinlichkeit.</p> <p>Trotzdem die Studie vorwiegend Low-Risk und Intermediate Risk Patienten inkludierte, ist der Weg des „Nichts-tun“ mit einem bedeutsamen Nachteil für diese Patienten behaftet, was verhinderte Rezidive, verhinderte Metastasen und notwendig gewordene Sekundärtherapien betrifft. Diese Effekte wären vermutlich bei Patienten mit höherem Risikoprofil (intermediate und high risk) noch stärker ausgeprägt.</p> <p>Weiterhin ist der ökonomische Aspekt der notwendigen Sekundärtherapien hier noch nicht berücksichtigt. Nachweislich sind die Kosten von metastasierten Prostatakarzinompatienten höher als für nicht Metastasierte (12). Die weiteren Therapiesequenzen bei einer kastrationsresistenten metastasierten Erkrankungssituation sind mit 6-fach höheren Gesundheitskosten verbunden (13).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verfasser würden sich daher wünschen, dass es in Deutschland möglich wird, eine kostenfreie PSA-basierte Früherkennung für alle diejenigen Männern zu ermöglichen, die sich nach ausführlicher Aufklärung über die Vor- und Nachteile für diese Maßnahme entscheiden, um potentiellen Schaden durch ein zu spät entdecktes Prostatakarzinom abzuwenden.</p> <p>Gut informierten Männern sollte eine risikoadaptierte Strategie auf der Grundlage von Ihrer PSA-Werten im Alter von 45-50 Jahren angeboten werden, bei der die Screening-Intervalle entsprechend den PSA-Ausgangswerten individualisiert werden sollten.</p> <p>PSA-Tests sollten bei Männern mit einer Lebenserwartung von <10 Jahren abgebrochen werden, um das Risiko einer Überdiagnose zu minimieren.</p> <p>Die Bildgebung sollte als Triage-Test in die Früherkennung einbezogen werden, um die Auswahl von Männern für die Prostatabiopsie sicher zu verbessern.</p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120-34.
2. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1901-1913.
3. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen TP, Stenman UH, Godtman RA, Stinesen Kollberg K, Moss SM, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk EA, Bangma C, De Koning HJ, Schröder FH, Auvinen A; ERSPC investigators. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):43-51
4. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, Lane JA, Noble S, Oliver SE, Evans S, Sterne JAC, Holding P, Ben-Shlomo Y, Brindle P, Williams NJ, Hill EM, Ng SY, Toole J, Tazewell MK, Hughes LJ, Davies CF, Thorn JC, Down E, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):883-895
5. Stang A, Jöckel KH: The impact of cancer screening on all-cause mortality: what is the best we can expect?. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 481–6.
6. Steele RJ, Brewster DH: Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? *No. BMJ* 2011; 343: d6397 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)
7. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP: Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 264–77
8. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, Clement KD, Sarkar D, Philippou Y, Thurtle D, Deeks J, Emberton M, Takwoingi Y, Moore CM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Sep;76(3):284-303
9. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budvašus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Viridi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA,

Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777

10. Fang AM, Glaser ZA, Rais-Bahrami S. Increasing the use of active surveillance for prostate cancer in younger men. *Cancer*. 2019 Oct 1;125(19):3292-3295. doi: 10.1002/cncr.32333. Mahal AR, Butler S, Franco I, Muralidhar V, Larios D, Pike LRG, Zhao SG, Sanford NN, Dess RT, Feng FY, D'Amico AV, Spratt DE, Yu JB, Nguyen PL, Rebbeck TR, Mahal BA. Conservative management of low-risk prostate cancer among young versus older men in the United States: Trends and outcomes from a novel national database. *Cancer*. 2019 Oct 1;125(19):3338-3346
11. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, Dutton SJ, Walsh EI, Martin RM, Peters TJ, Turner EL, Mason M, Bryant R, Bollina P, Catto J, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Holding P, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Oxley J, Paul A, Paez E, Rosario DJ, Rowe E, Staffurth J, Altman DG, Hamdy FC; ProtecT Study Group. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol*. 2019 Nov 24. pii: S0302-2838(19)30837-1
12. Tangirala K, Appukkuttan S, Simmons S. Costs and Healthcare Resource Utilization Associated with Hospital Admissions of Patients with Metastatic or Nonmetastatic Prostate Cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2019 Oct;12(6):306-312.
13. Wu B, Li SS, Song J, Pericone CD, Behl AS, Dawson NA. Total cost of care for castration-resistant prostate cancer in a commercially insured population and a medicare supplemental insured population. *J Med Econ*. 2020 Jan;23(1):54-63

A.1.2 – Bayerische Urologenvereinigung e. V.

Autorinnen und Autoren

- Leyh, Herbert
- Manseck, Andreas
- von Knobloch, Rolf

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

von Knobloch, Rolf, Prof. Dr. med. (Vize-Präsident der Bayerischen Urologenvereinigung)

Manseck, Andreas, Prof. Dr. med. (Präsident der Bayerischen Urologenvereinigung)

Leyh, Herbert, Prof. Dr. med. (Generalsekretär der Bayerischen Urologenvereinigung)

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:** der Bayerischen Urologenvereinigung
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung des Prostatakarzinom Screening mittels PSA Test mit Datum vom 20.12.2019 erstellt.

Es wird in der Nutzenbewertung teilweise die aktuelle Literatur zur Wertigkeit des PSA-Screenings in der Früherkennung des Prostatakarzinoms, insbesondere die verschiedenen ERSPC-Publikationen nicht berücksichtigt.

Zudem ist die aktive Überwachung des Prostatakarzinoms als Behandlungsoption des lokalisierten Prostatakarzinoms nicht repräsentiert, wodurch die Schadenseite der Behandlung überbetont wird.

Mögliche Nebenwirkungen der gängigen Therapien werden nicht im Detail betrachtet und oberflächlich als therapierefraktär bzw. dauerhaft schädigend beschrieben. Auch wird die multiparametrische Kernspintomographie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zur Reduktion von unnötigen Prostatabiopsien nicht berücksichtigt. Durch die Etablierung des mpMRT ist eine deutliche Reduktion von unnötigen Biopsien der Prostata mit Verringerung der Morbidität der Primärdiagnostik erfolgt.

Die IQWiG hat somit eine fehlerhafte Analyse mit erheblichen Fehlbeurteilungen verfasst, die nicht die Diagnostik- und Behandlungsstandards des Prostatakarzinoms im Jahr 2020 erfasst. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen nicht geeignet.

Die Aussage des IQWiG bezüglich eines fehlenden Nutzens bei PSA >4 ng/ml ist eine Fehlbewertung, da diese vor allem auf der vielfach kritisierten PLCO-Studie basiert.

Bei der Bewertung der Therapie-assoziierten Morbidität des Prostatakarzinoms erwähnt das IQWiG nicht die Morbidität des natürlichen Krankheitsverlaufes von Männern mit Prostatakarzinoms (4 - 8% der Männer) ohne Früherkennung, die unter obstruktiven und irritativen Miktionsproblemen, Inkontinenz und Impotenz sowie sekundären kardialen Schäden leiden, verursacht durch die palliative Kastration und palliative Strahlentherapien.

Das IQWiG berücksichtigt ferner nicht Erkenntnisse der letzten Jahre, die zeigen, dass PSA ein ausgezeichneter Marker für die Langzeitentwicklung eines Prostatakarzinoms ist. So zeigen z.B. Männer mit einem PSA < 1,0 ng/ml nur eine Wahrscheinlichkeit von 0.9%, am Prostatakarzinom zu sterben. So konnte die ERSPC zeigen, dass Männer mit PSA <1,0 ng/ml (immerhin 50%), 12 Jahre praktisch karzinomfrei sind. Dementsprechend können frühzeitig kleine Risikogruppen definiert werden, die einer intensiveren Beobachtung zugeführt werden müssen, während die Population von Männern mit geringem Risiko sich in verlängerten Kontrollintervallen (4-6 Jahre) oder gar nicht mehr untersuchen lassen können.

Zusammenfassend hat IQWiG eine fehlerhafte Analyse auf der Basis fragwürdiger Studien erstellt, die nicht der aktuellen Realität in der Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms entspricht. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen ungeeignet.

Im Übrigen schließen wir uns der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie an.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.3 – Beckmann Coulter Inc.

Autorinnen und Autoren

- Blanchet, Jean-Sébastien

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Jean-Sébastien Blanchet, PhD für Beckmann Coulter
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Beckman Coulter
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
Die von uns vorgeschlagenen Änderungen wurden nicht vorgenommen.
Die Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan erscheint für die von uns gegebenen Stellungnahmen nicht schlüssig und dem Vortrag des Stellungnehmers nicht angemessen

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A4.3.5	<p><u>Anmerkung:</u> Der Hinweis „Im Rahmen des Screenings muss ein validierter PSA-Test angewendet worden sein“ sollte nach Meinung des Stellungnehmenden eben deshalb erfolgen, weil nur der Einsatz validierter Tests eine qualitativ hochwertige und zielgerichtete diagnostische Entscheidungsfindung ermöglichen kann.</p> <p>Auch wenn der Auftrag des G-BA bisher keine speziellen Anforderungen an den verwendeten PSA-Test (in den auszuwertenden Studien zu Screening-Beurteilungen) enthält, so ist dem entsprechenden Hinweis doch Rechnung zu tragen. Insoweit sind bereits durch die Stellungnahme Belege dafür gegeben worden, dass die Technik der verwendeten PSA-Bestimmung bzw. die zusätzliche Verwendung des PHI einen erheblichen Effektmodifikator darstellen kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Dementsprechend muss diese Vorgabe in die vorzunehmende Bewertung einfließen: Im Rahmen der Evaluierung von Screenings zum Prostatakarzinom müssen vorrangig diejenigen Studien berücksichtigt werden, in welchen ein validierter PSA-Test angewendet wurde. Zumindest muss ausgewiesen sein, welche PSA-Teste den Bewertungen zugrunde lagen.</p>
A4.3.5	<p><u>Anmerkung:</u> Der IQWiG-Hinweis, dass „in mehreren RCTs selbst Ergebnisse zu falschen Screeningbefunden berichtet“ worden seien, ist doch eben gerade ein</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>wesentliches Argument, die „Fragestellung der diagnostischen Güte des PSA-Test und den daraus resultierenden Folgen für das Screening.... zudem (in) Studien des Evidenzlevels II“ zu betrachten.</p> <p>Es erscheint nicht begründet nachvollziehbar, dass der Änderungshinweis nicht aufgenommen wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erneut: Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Für die Fragestellung der diagnostischen Güte des PSA-Test und den daraus resultierenden Folgen für das Screening, werden zudem Studien der Evidenzlevels II betrachtet.</p>
A4.3.5	<p><u>Anmerkung:</u> Der Hinweis, dass - falls „die zusätzliche Verwendung des PHI einen Effektmodifikator darstellt, wird dies entsprechend untersucht, wie dies in Abschnitt A2.4.6 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ beschrieben“ – ist prinzipiell beruhigend; allerdings wurde bereits in der Stellungnahme dazu konkret und mit entsprechender Literatur belegt ausreichend vorgetragen. Insoweit fügen wir dieser Stellungnahme erneut die zusammenhängende Argumentation bei:</p> <p>Im Vorbericht zum PSA-Screening S19-01 Version 1.0 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Nutzen der Prostatakrebs-(PCa-)Früherkennung mit dem PSA-Test den Schaden, den sie verursachen kann, nicht aufwiegt.</p> <p>Zwei Hauptgründe führen zu dieser Schlussfolgerung: 1) Die Prostatakrebs-Vorsorge mit dem PSA-Test schadet überdiagnostizierten Männern (Männer mit Prostatakrebs, die keine Behandlung benötigen, und 2) Männer mit falsch-positiven PSA-Ergebnissen (Männer ohne Prostatakrebs) führen zu unnötigen invasiven Eingriffen (Prostatabiopsien).</p> <p>Diese negativen Folgen des PSA-Screenings sind ausführlich beschrieben worden und stehen im Zusammenhang mit den bekannten Einschränkungen des PSA-Tests hinsichtlich der klinischen Sensitivität und Spezifität (1). Die mangelnde klinische Sensitivität des PSA für klinisch signifikantes Prostatakarzinom führt zu einer schädlichen Erkennung (Überdiagnose) und anschließenden Behandlung des indolenten Krebses. Das Fehlen der klinischen Spezifität des PSA-Tests führt zu übermäßigen falsch-positiven Testergebnissen, die viele unnötige negative Prostatabiopsien auslösen, die ihrerseits mit erheblichen schädlichen Nebenwirkungen verbunden sind. Diese Einschränkungen treten vor allem bei mittleren PSA-Werten (4 bis 10 ng/mL) auf, die knapp über dem klinischen Entscheidungspunkt von 4 ng/mL liegen.</p> <p>Es wurden jedoch moderne Prostatakarzinom-Screening-Strategien unter Verwendung von Risikorechnern entwickelt, die neue und bessere diagnostische Tests beinhalten, um die Einschränkungen des PSA-Tests zu überwinden. Biomarker, wie z.B. der Beckman Coulter Prostate Health Index</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>(PHI) (FDA-geprüft, CE-gekennzeichnet) können als Kontrolltest verwendet werden, um zu entscheiden, ob nach einem ersten PSA-Test eine Biopsie erforderlich ist. Der PHI-Index ist ein einfacher Bluttest, der eine Kombination aus PSA, freier PSA- und [-2]proPSA-Blutkonzentration in Verbindung mit einer mathematischen Formel ist, die mit der Wahrscheinlichkeit korreliert, bei der Biopsie bei Männern > 50 Jahre ohne verdächtige DRE und mit PSA-Werten zwischen 2ng/mL und 10ng/mL (2) ein Prostatakarzinom nachzuweisen.</p> <p>Viele unabhängige Studien haben gezeigt, dass der PHI-Index, der als Reflextest verwendet wird, die klinische Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von aggressivem Prostatakarzinom im Vergleich zu PSA allein deutlich verbessert (3). Aus dem Ergebnis der ERSPC-Studie haben Analyse und Modellierung (MISCAN-Modell) den Nutzen des PHI-Indexes für die Verbesserung der Prostatakarzinom-Erkennung in einer Screeningumgebung mit PSA durch die Verringerung der falsch positiven PSA-Fälle und die Reduzierung unnötiger negativer Biopsien gezeigt (4). Die Einbeziehung des PHI-Index-Assays in eine PSA-Screening-Strategie würde zu einer Reduzierung unnötiger negativer Biopsien um 23% im Vergleich zum PSA-Test allein führen. Gesundheitsökonomische Analysen haben gezeigt, dass die Verwendung des PHI-Index in einem PCa-Screening-Algorithmus mit PSA die Kosten für das Screening um 1%, die Kosten für die Diagnose um 17% senken und das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis um 11% im Vergleich zur Strategie mit PSA allein erhöhen würde (5).</p> <p>Weitere Verbesserungen wurden berichtet, wenn der PHI-Index in Nomogramme oder Risikokalkulatoren aufgenommen wird (6). Risikorechner einschließlich des PHI-Indexes stehen zur Verfügung und können eine Risikobewertung von Prostatakrebs oder aggressivem Prostatakarzinom unter Verwendung klinischer Informationen, z.B. Alter, PSA, PHI, DRE, Familienanamnese, Prostatavolumen und nach einer vorherigen negativen Biopsie, bieten. Diese Instrumente haben ihre Fähigkeit bewiesen, die Strategien für das Prostatakarzinom-Screening zu verbessern, indem sie die Anzahl unnötiger negativer Prostatabiopsien reduzieren und die durch den PSA-Test induzierte (überflüssige) Prostatakarzinom-Überdiagnose begrenzen (6).</p> <p>Unter Berücksichtigung der Einschränkungen von PSA für das Prostatakarzinom-Screening scheint es von entscheidender Bedeutung zu sein, moderne Strategien zur Risikostratifizierung von PCa unter Einbeziehung besserer diagnostischer Tests wie dem PHI-Index und im Risikokalkulator in Betracht zu ziehen, um den Schaden zu minimieren und den Nutzen des PCa-Screenings für die Patienten zu optimieren, wie es von klinischen Gesellschaften wie der European Urology Association empfohlen wird (7).</p> <p>1 – Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. Int J Urol. 2015 Jun;22(6):524-32.</p> <p>2 – Beckman Coulter Access p2PSA assay instruction for use - A80984L.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>3 – Russo, GI, F Regis, et al. (2017). A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 15(4): 429-439 e421.</p> <p>4 - Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. J Natl Cancer Inst 2015;107:366.</p> <p>5 - Heijnsdijk EA, Denham, de Koning. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index (PHI). Value in Health 19 (2016) 153-157</p> <p>6 – Loeb S, S Shin, Dennis L. Broyles, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer BJU Int. 2017 Jul;120(1):61-68</p> <p>7 – European Urology Association, Guidelines for prostate cancer – (https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Hinweis, dass „die zusätzliche Verwendung des PHI einen Effektmodifikator darstellt“ kann bereits durch den Vortrag aus unserer Stellungnahme zum Berichtsplan als belegt angesehen werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.4 – Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BvDU)

Autorinnen und Autoren

- Schroeder, Axel

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schroeder, Dr. Axel
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Bitte entnehmen Sie unsere Stellungnahme der beigefügten Datei.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.



BvDU e.V. · Kantstr. 149 · 10623 Berlin

An das
**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)**
Im Mediapark 8
50670 Köln

Per Email: berichte@iqwig.de

Berlin, den 03.02.2020

BvDU-Stellungnahme zum IQWiG-Vorabbericht „PSA-Screening“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BvDU) vertritt die berufs- und standespolitischen Interessen der Urologen in Praxis und Klinik.

Der BvDU nimmt hiermit Stellung zum IQWiG-Vorabbericht bzgl. „PSA-Screening“. Wir nehmen als Berufsverband ausschließlich zu den versorgungsrelevanten Aspekten Stellung, wie wir diese in unserer qualifizierten Versorgung täglich praktizieren und erleben.

Darüber hinaus verweisen wir auf die Einlassung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. als unsere Fachgesellschaft für die wissenschaftlichen Aspekte.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Axel Schroeder
Präsident

Präsidium

Dr. med. Axel Schroeder · Präsident
Dr. med. Holger Uthoff
Dr. med. Matthias Schulze
Dr. med. Peter Kühne
Prof. Dr. med. Peter J. Goebell

Geschäftsführer

Dr. phil. Roland Zielke

Geschäftsstelle

BvDU e.V.
Kantstr. 149
10623 Berlin

Fon +49(0)30 887 22 55 -0
Fax +49(0)30 887 22 55 -9

E-Mail info@urologie-gestalten.de
Internet www.urologie-gestalten.de

Bankverbindung

Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN: DE91 3006 0601 0006 3510 50
BIC: DAAEDEDXXX

Vereinsregister

Berlin VR 35587 B

Steuernummer

27/029/43106

BvDU-Stellungnahme:

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Männern und die dritthäufigste Krebstodesursache. Das IQWiG-Gutachten zu diesem Thema ist aus Sicht des BvDU in ihrem Tenor leider wenig geeignet, die aktuelle Diskussion zum PSA konstruktiv voranzubringen und einen positiven Beitrag zur Patientenaufklärung zu leisten.

Zwar stimmt der BvDU der Einschätzung des IQWiG grundsätzlich zu, dass ein unspezifisches flächendeckendes PSA-Screening unter Umständen mehr Nach- als Vorteile in der Früherkennung birgt. Allerdings greift die Einlassung des IQWiG zur PSA-Bestimmung in ihrer Gesamtaussage zu kurz. Die unscharfe begriffliche Trennung zwischen „PSA-Screening“ und „PSA-Bestimmung“ liefert auch in der öffentlichen Debatte Grund für Verwirrung.

Der urologische Facharzt verlässt sich bei der Diagnose von Prostatakrebs niemals allein auf eine PSA-Messung. Selbstverständlich werden weitere diagnostische Maßnahmen wie eine Tastuntersuchung, eine bildgebende Diagnostik, eine Prostata-Biopsie sowie das persönliche Risikoprofil des betroffenen Patienten herangezogen. Insbesondere die umfangreiche Diagnostik, die Aufklärung und Information des Patienten durch die Urologen wird in der IQWiG-Stellungnahme nicht nur nicht berücksichtigt, sondern sogar negiert.

Der BvDU setzt sich für die optimale Versorgung der urologischen Patienten ein und hält daher für männliche Patienten ab dem 45. Lebensjahr im Rahmen einer jährlichen urologischen Vorsorge den PSA-Test für medizinisch sinnvoll. Bereits im April 2019 hat der BvDU hierzu in einer Stellungnahme zum PSA gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die notwendige Einbindung der Urologen in die Patientenaufklärung hinsichtlich der PSA-Bestimmung und die Notwendigkeit der begleitenden Untersuchung ausdrücklich betont. Glücklicherweise entscheiden sich immer mehr Männer auf dieser Grundlage bewusst, ein sogenanntes „PSA-Screening“ durchzuführen.

Das Prostatakarzinom ist nur in frühen, lokalbegrenzten Stadien potentiell kurativ zu behandeln. Diese Stadien sind durch die alleinige Tastuntersuchung in der Regel nicht zu erkennen. Eine Veränderung des Serumspiegels des PSA kann hier einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geben, weshalb das Angebot der Bestimmung des PSA-Wertes grundlegend sinnvoll ist. Im Rahmen der Früherkennung wird der Komplexität der Interpretation des PSA-Wertes (z.B. Familienanamnese und Begleitdiagnosen wie gutartige Prostatavergrößerung und/oder wiederkehrende Harnwegsinfekte) durch die gemeinsame Beurteilung mit der rektalen Tastuntersuchung und der ergänzenden digitalen Bildgebung vor der Entscheidung zu einer invasiven Diagnostik (mit dem Ziel einer histo-pathologischen Befundabklärung) bereits

heute Rechnung getragen. Aufgrund der komplexen Thematik und den unter Umständen schwerwiegenden Konsequenzen, die sich aus dem Ergebnis eines ermittelten PSA-Werts ergeben können, bedarf es deshalb einer ausführlichen und fachkundigen bzw. fachärztlichen Beratung, um den Männern eine bewusste Entscheidung für oder gegen den PSA-Test zu ermöglichen. Nur im Kontext mit entsprechender Aufklärung, einer fachlich hochqualifizierten Beratung sowie einer objektiven Therapieplanung im Falle einer Krebsdiagnose durch den urologischen Facharzt können die betroffenen Patienten von der Untersuchung profitieren.

Derzeit wird der entstehende erhöhte medizinische Beratungs- und Untersuchungsaufwand nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen und stellt eine Wahlleistung dar, die vom Patienten selbst bezahlt werden muss. Aufgrund von Schätzungen aus den Abrechnungsdaten der Urologen nutzen aktuell maximal 20% der Anspruchsberechtigten die gesetzliche Früherkennungsuntersuchung. Der BvDU setzt sich dafür ein, dass die individuelle PSA-Bestimmung mit einer angemessenen Vergütung der notwendigen intensiven ärztlichen Beratungsleistung in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen wird. Dadurch würde die Krebsfrüherkennung auf eine breitere Versorgungsbasis gestellt und Akzeptanz gewonnen.

Zusammenfassung der BvDU-Stellungnahme:

- + Der BvDU begrüßt und unterstützt die Krebsvorsorge mittels PSA auf ausdrücklichen Patientenwunsch nach ausführlicher und intensiver Beratung des Patienten durch den behandelnden urologischen Facharzt.
- + Der BvDU teilt ausdrücklich nicht die in der IQWiG-Stellungnahme kolportierte Intention, dass die ambulant tätigen Urologinnen und Urologen ihre Patienten nicht ausreichend über Vor- und Nachteile des PSA aufklären wollen würden.
- + Der BvDU lehnt vor dem Hintergrund der überwiegenden Nachteile ein allgemeines unspezifisches flächendeckendes PSA-Screening ab.
- + Der BvDU fordert eine Aufnahme des PSA-Screenings in den GKV-Leistungskatalog bei angemessener Vergütung der intensiven ärztlichen Beratungsleistung.

**A.1.5 – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
(DGHO)**

Autorinnen und Autoren

- Wörmann, Bernhard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Prof. Dr. Bernhard Wörmann

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
Siehe Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Siehe Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

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

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

3. Februar 2020

**Stellungnahme zu
Prostatakrebscreening mittels PSA-Test
- Vorbericht –
veröffentlicht am 6. Januar 2020
Auftrag S19-01**

Zusammenfassung

Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test beauftragt. Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht mit Stand vom 20. Dezember 2019 zu dem Fazit, dass das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet als es Männern nutzt und stellt fest, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.

Die Schlussfolgerung entspricht nicht den aktuellen Leitlinien. Unsere Anmerkungen sind:

- Zum Prostatakrebs-Screening liegen weit mehr Metaanalysen als originäre Studien vor. Das Design der Studien war uneinheitlich. Der Vorbericht des IQWiG reflektiert die Ergebnisse der Metaanalysen qualitativ hochwertiger Studien zum Prostatakrebscreening mit Einschluss des PSA-Tests:
 - Screening steigert die Detektionsrate.
 - Screening senkt die prostatakrebspezifische Mortalität bei Analyse der Studien mit geringem Verzerrungspotenzial.
 - Screening hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität.
 - Risiken der PSA-Früherkennung sind Überdiagnostik und Übertherapie. Sie wirken sich beim Prostatakarzinom stärker als bei anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen aus.
- Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität ist der geeignete, primäre Endpunkt des Screenings. Dieses Ziel kann durch ein Screening mit Einschluss des PSA-Tests erreicht werden.
- Die in den aktuellen Leitlinien empfohlene Information von Männern über die Möglichkeit einer Früherkennung betont die Patientenautonomie und kann die Basis für ein strukturiertes, qualitätsgesichertes Screening sein.
- Genetische Risikofaktoren erhöhen das Erkrankungsrisiko. Analysen in Richtung eines Risikoadaptierten Früherkennungsprogramms beim Prostatakarzinom fehlen im Vorbericht.

Hintergrund

Prostatakrebs ist der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes und inzwischen auch der häufigste maligne Tumor in Deutschland. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Prognose des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms ist stadienabhängig. Heilungsraten sind bei Männern mit niedriger Tumormasse und lokal begrenztem Tumor am höchsten. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom liegt die krebspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren bei 90-97%. Die Mortalität ist seit Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken [1].

Die Zeitspanne zwischen dem ersten Nachweis histologischer Veränderungen und dem Auftreten klinischer Symptome beträgt beim Prostatakarzinom mehrere Jahre. Unterschiedliche mathematische Modelle berechnen diese Zeitspanne (sojourn time) zwischen 9,4 und 15,9 Jahren [2]. Dieser lange zeitliche Verlauf bietet die Chance zur Früherkennung. Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebsfrüherkennung für Männer gehört nur die jährliche, digitale rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, dass Männer ≥ 45 Jahre mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung ≥ 10 Jahren über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden sollten. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen [3]. Diese Empfehlung wurde in ONKOPEDIA übernommen [4].

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat auf Antrag der Patientenvertretung im März 2019 beschlossen, das IQWiG mit der Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test zu beauftragen. Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht mit Stand vom 20. Dezember 2019 zu dem Fazit, dass das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt [5].

Nutzen des PSA-Tests als Screeningmethode

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert wird. Die quantitative PSA-Bestimmung ist ein geeigneter Parameter für die Überwachung von Patienten mit Prostatakrebs. Ergebnisse variieren zwischen den verschiedenen Testverfahren.

Seit mehr als 30 Jahren wird die PSA-Testung inzwischen zur Früherkennung bei asymptomatischen Männern eingesetzt. Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter. Seine Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung hängt von der Definition der Schwellenwerte ab [6]. Die Spezifität des Tests sinkt mit dem Alter. Eine Berechnung des Quotienten aus freiem und gesamtem PSA kann die Spezifität bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml erhöhen. Andere Methoden sind die Quantifizierung des PSA-Anstiegs im intraindividuellen Vergleich oder der PSA-Verdopplungszeit auf der Basis fester Messintervalle. Diese beiden Berechnungsmethoden haben einen höheren prädiktiven Wert zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms als Einzelmessungen. Allerdings sind sie nicht in prospektiven, randomisierten klinischen Studien validiert.

Die Ergebnisse der drei größten, prospektiv randomisierten Studien zum Einfluss eines Screenings auf die Mortalität sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

Tabelle 1: Früherkennung des Prostatakarzinoms – Einzelstudien

Studie	Patienten Alter	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Prostata- karzinom ² (HR ³)	PK Mortalität ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
PLCO 2009 [7]	55 – 74	Beobachtung	DRU + PSA ⁶ alle 4 Jahre	76.693	9,9 vs 11,1	1,09 ⁹ n. s. ⁸	0,98 n. s.
ERPSC [8]	55 – 69	Beobachtung	PSA ⁷ alle 4 Jahre	162.243	6,0 vs 10,2	0,79 p = 0,04	0,99 n. s.
CAP [9]	50 – 69	Beobachtung	PSA ⁷ einmalig	408.825	3,6 vs 4,3	0,96 n. s.	1,00 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² Prostatakarzinom – kumulative Inzidenz in %; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PK-Mortalität – Prostatakrebspezifische Mortalität; ⁵ ÜL – Gesamt mortalität; ⁶ Neue Methode: PSA – Prostata – spezifisches Antigen, DRU – Digitale Rektale Untersuchung; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode**; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ **Hazard Ratio für Kontrolle, Hazard Ratio für Neue Methode**;

In die verschiedenen Metaanalysen wurde weitere Studien aufgenommen und bewertet [10 - 13]. Die Ergebnisse zum Screening mit Einschluss des PSA-Tests können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Das Vorgehen in den Studien ist nicht einheitlich, vor allem in Bezug auf PSA-Schwellenwerte und Untersuchungsintervalle. Das Design von ERPSC entspricht weitgehend der praktischen Versorgung in Deutschland.
- Das Screening steigert die Rate nachgewiesener Prostatakarzinome. Die Größe des Effektes ist in den Studien unterschiedlich.
- Das Screening senkt die prostatakrebspezifische Mortalität bei Analyse der Studien mit geringem Verzerrungspotenzial mit einer Hazard Ratio von 0,79. Im Vorbericht des IQWiG wird der Inzidenzdichtequotient (IDR) mit 0,68 (KI 0,51-0,89) bei einem Cut-off-Wert von 4 ng/ml berechnet.
- Das Screening hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Diese Ergebnisse sind konsistent in den großen Studien, in den publizierten Metaanalysen und auch im Vorbericht des IQWiG.

Die Intensität multimodaler Behandlung ist stadienabhängig. Patienten in fortgeschrittenen Stadien sterben möglicherweise nicht am Prostatakrebs, benötigen aber intensivere Behandlung zur Kontrolle der malignen Erkrankung durch z. B. radikale Prostatektomie plus Lymphadenektomie statt alleiniger radikaler Prostatektomie, Bestrahlung mit Einschluss der Lymphabflusswege statt fokussierter Bestrahlung oder Brachytherapie, längerfristige antiandrogene Behandlung oder frühzeitige Chemotherapie. Die durch die Früherkennung erreichte Stadienverschiebung zu einer höheren Detektionsrate lokalisierter Karzinome kann die Therapie-assoziierte Morbidität reduzieren. Daten neuerer Studien mit den heute gültigen multimodalen Therapien zur Validierung dieser Annahme liegen nicht vor.

Schaden des PSA-Tests als Screeningmethode

Die direkte, physische Belastung der Männer durch die PSA-Testung ist gering. Die PLCO-Studie hat die mit der Blutentnahme für die PSA-Testung assoziierten Komplikationen für den Patienten quantifiziert [14]. Bei 26,2/10.000 Untersuchungen wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert: Schwindelgefühl, Hauteinblutung, Hämatom, Kollaps. Für die DRU wurden bei insgesamt 0,3/10.000 Untersuchungen Komplikationen wie Blutung oder Schmerzen dokumentiert.

Die in einer Metaanalyse erfassten, häufigsten Komplikationen der Prostatabiopsie sind Hämotospermie (20%), Schmerzen (5,7%) und Fieber (4,0%) [11, 15]. Die Raten sind in den Studien etwas unterschiedlich, auch abhängig vom Erfassungszeitpunkt.

Überdiagnostik und Übertherapie sind wahrscheinlich die wichtigsten negativen Folgen der Früherkennungsmaßnahmen zum Prostatakarzinom. Die Rate der klinisch insignifikanten Malignome ist deutlich höher als bei anderen Früherkennungsprogrammen [16]. Ein Teil der durch die Früherkennung entdeckten Prostatakarzinome wird nicht zum Tod des Patienten führen. Die Schätzungen zur Überdiagnostik schwanken erheblich, auch abhängig von den jeweils angewandten Definitionen. Die publizierten Raten liegen zwischen 20,7 – 50,5% [11]. Im Vorbericht des IQWiG werden Zahlen von 35 – 60% genannt.

Überdiagnostik kann zu Übertherapie führen. In frühen Stadien des Prostatakarzinoms bestehen heute unterschiedliche, prognostisch gleichwertige Behandlungsstrategien [2, 3, 6]. Die Relevanz der unterschiedlichen Strategien, auch in Bezug zum PSA-Screening, ist im deutschen Versorgungstext nicht klar. Die PREFERE-Studie zur Evaluation der verschiedenen Optionen einschl. aktiver Überwachung (Active Surveillance) musste 2017 abgebrochen werden.

Konzepte für ein Risiko-adaptiertes Screening

Es gibt einige gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms [17, 18]. Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das relative Erkrankungsrisiko sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Faktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko beim Prostatakarzinom

Risikofaktor	Anmerkung	Relatives Risiko
genetische Aberrationen	• Mutation <i>HOXB13 G84E</i>	2 - 8
	• <i>BRCA2</i> Mutationen	3 - 5
	• <i>BRCA1</i> Mutationen	1 – 2
positive Familienanamnese	• zwei direkt betroffene Angehörige	2,6 – 4,8
	• drei direkt betroffene Angehörige	10,9 – 17,7
chronische Prostatitis	sexuell übertragbare Erkrankungen und Prostatitis	1,4 – 1,5

Der Einfluss von Rauchen und von Adipositas auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist nicht eindeutig. Männer mit Klinefelter Syndrom haben ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Prostatakarzinom. Ob sich diese Situation durch eine frühzeitige Testosteronsubstitution ändert, ist nicht geklärt.

Die britische IMPACT-Studie zur Früherkennung von Prostatakarzinomen bei männlichen Trägern von *BRCA1* bzw. *BRCA2* Mutationen sieht ein PSA-basiertes Screening ab dem 40. Lebensjahr vor [19].

Diskussion

Die im Vorbericht des IQWiG präsentierten Daten stimmen weitgehend mit den seit >10 Jahren national und international diskutierten Ergebnissen großer Einzelstudien und von Metaanalysen überein. Inhaltlich zu diskutieren sind:

Endpunkte

Die in Deutschland etablierten, z. T. qualitätsgesicherten Krebsfrüherkennungsprogramme für Darm- und Brustkrebs basieren auf Daten direkt vergleichender Studien mit dem Nachweis einer Senkung der krebspezifischen Mortalität. Die Daten zum Screening auf Haut- und Gebärmutterhalskrebs wurden in

indirekt vergleichenden Studien erhoben. Für das Hautkrebscreening fehlen Daten zum Einfluss auf die krebspezifische Mortalität.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist (selbstverständlich) patientenrelevant, aber vor allem bei älteren Patienten durch zahlreiche Kofaktoren als Confounder belastet. Der Endpunkt krebspezifische Mortalität ist besser geeignet, den direkten Einfluss eines Screenings zu beurteilen.

Patientenautonomie

Nach intensiven Diskussionen hat sich die deutsche S3 Leitlinie zu dieser Empfehlung entschlossen:

Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollten über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden.

Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.

Die Formulierung wurde auch in ONKOPEDIA übernommen.

Die Empfehlung stellt die Patientenautonomie in den Vordergrund. Prostatakrebs ist mit großen Ängsten belastet, z. T. vor Folgen der Erkrankung, aber auch vor Folgen der Therapie. Deshalb ist das sog. „graue“ Screening so verbreitet. Um den Ängsten der Männer angemessen zu begegnen, ist es wichtig, hier nicht durch eine wenig differenzierte ablehnende Haltung oder gar ein generelles Verbot weitere Verunsicherung zu schaffen. Nur eine umfassende und strukturierte Aufklärung im Rahmen eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms mit Einschluss des PSA-Tests kann sicherstellen, dass die Männer und deren Familien sich bei dieser Thematik nicht allein gelassen fühlen.

Risiko-adaptiertes Screening

Die bisher in Deutschland etablierten Früherkennungsprogramme beruhen fast ausschließlich auf den Risikofaktoren Alter und Geschlecht. In der aktuellen Diskussion über die Einführung eines Screenings für Lungenkrebs mittels Low-Dose-Computertomographie wird erstmals über eine Basierung auf Risikofaktoren diskutiert. Derartige Ansätze sind auch beim Prostatakarzinom sinnvoll. Risikofaktoren wie BRCA-Mutationen oder familiäre Belastung sind geeignet, Hochrisikopersonen frühzeitig zu identifizieren und zusätzlich in ein eigenes, qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm aufzunehmen. Modell kann das Screening beim Mammakarzinom sehen.

Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al.: Lead times and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 101:374-383, 2009. DOI: [10.1093/jnci/djp001](https://doi.org/10.1093/jnci/djp001)
3. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf
4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
5. <https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s19-01-prostatakarzinom-screening-mittels-psa-test.11857.html>

6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment With Curative Intent. Eur Urol 71:618-629, 2017. DOI: [10.1016/j.eururo.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003)
7. Pinsky PF, Miller EA, Prorok P et al.: Extended Follow-Up for Prostate Cancer Incidence and Mortality Among Participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Cancer Screening Trial. BJU Int 123:854-860, 2019. DOI: [10.1111/bju.14580](https://doi.org/10.1111/bju.14580)
8. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M et al.: A 16-yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol 76:43-51, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009)
9. Martin RM, Donovan JL, Turner EL et al.: Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA 319:883-895, 2018. DOI:
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004720 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>, DOI: [10.1002/14651858.CD004720.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3)
11. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S et al. for the US Preventive Services Task Force: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force JAMA 319:1914-1931, 2018. DOI: [10.1001/jama.2018.3712](https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712)
12. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al.: Prostate Cancer Screening With Prostate-Specific Antigen (PSA) Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ 362, k3519, 2018. DOI: [10.1136/bmj.k3519](https://doi.org/10.1136/bmj.k3519)
13. Pinsky PF, Miller EA, Prorok P et al.: Extended Follow-Up for Prostate Cancer Incidence and Mortality Among Participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Cancer Screening Trial. BJU Int 123:854-860, 2019. DOI: [10.1111/bju.14580](https://doi.org/10.1111/bju.14580)
14. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360:1310-1319m 2009. DOI:[10.1056/NEJMoa0810696](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810696)
15. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ et al.: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 60:826-830. 2002. PMID:12429309
16. Krebsfrüherkennung in Deutschland. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4, 2014. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherkennung/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf
17. Cooney KA: Inherited Predisposition to Prostate Cancer: From Gene Discovery to Clinical Impact. Trans Am Clin Climatol Assoc 128:14-23, 2017. PMID: 28790484 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525420/>
18. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE: Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt "Familiäres Prostatakarzinom". Urologe A 53:1779-1985, 2014. DOI: [10.1007/s00120-014-3617-y](https://doi.org/10.1007/s00120-014-3617-y)
19. Bancroft EK, Page EC, Castro E et al.: Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. Eur Urol 66:489-499, 2014. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.003)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), PD Dr. AFlörcken (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. U. Kaiser (St. Bernward Krankenhaus, Medizinische Klinik II, Hildesheim) und Prof. Dr. G. von Amsberg

(Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter der DGHO

A.1.6 – Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Autorinnen und Autoren

- Michel, Maurice Stephan

DGU e.V. | Uerdinger Str. 64 | 40474 Düsseldorf
Herrn
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institutsleiter
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8
50670 Köln

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel
Generalsekretär
Telefon Düsseldorf +49(0)211 516096-0
Telefon Berlin +49(0)30 8870833-0
info@dgu.de

03. Februar 2020

Betr.: Stellungnahme zum Vorbericht, Bericht Nr.: S19-01,
Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Windeler,

anbei erhalten Sie die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie zu dem o.g. Vorbericht.

Wir freuen uns sehr, wenn Sie sich im Sinne der "guten wissenschaftlichen Praxis" der wissenschaftlichen Diskussion offen stellen und unsere Hinweise entsprechend würdigen.

In diesem Zusammenhang erscheint es uns außerordentlich wichtig, dass Sie in Ihrem Abschlussbericht eine umfassende Bewertung unter Berücksichtigung aller bedeutsamen Aspekte abgeben werden.

Zur Beantwortung der vom G-BA beauftragten Fragestellung gehört, unter Zuhilfenahme der korrekten Suchkriterien, die korrekte Auswahl aller für diese Fragestellung relevanten Publikationen und Informationsquellen.

Es ist darüber hinaus klarzustellen, dass der PSA-Wert einen unbestrittenen Wert für die Senkung der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit und dem Auftreten fortgeschrittener metastasierter Erkrankungshäufigkeiten hat. Dies zeigt sich bereits in den "systematischen Reihenuntersuchung" mittels PSA. Die heute praktizierte risikoadaptierte PSA-Diagnostik und -Interpretation ermöglicht die signifikante Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit bei gleichzeitiger Reduktion unerwünschter Ereignisse.

Eine pauschale Verurteilung des PSA-Wertes als "wertlos", wie in der Laienpresse unter Bezug auf Ihren Vorbericht hin erfolgt, ist auf Grund der guten Daten in keinem Fall ableitbar oder haltbar.

In dem Abschlussbericht haben Sie die Möglichkeit, dies zu berücksichtigen und den PSA-Wert sachlich ausgewogen, mit allen Facetten, darzustellen. In den Lebenswissenschaften ist nichts mit Wirkung ohne Risiken und Nebenwirkungen.

Auf Grund der Erfahrungen mit dem Vorbericht in der öffentlichen Wahrnehmung empfehlen wir dringend die Schlussfolgerung entsprechend so zu verfassen, dass der informierte Bürger nicht bevormundet wird und falsche Schlüsse zieht, sondern für sich klug entscheiden kann wie er für sich Nutzen/Nebenwirkungen des PSA-Test abwägt.

Gerne stehe ich Ihnen für ein persönliches Gespräch jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr



Professor Dr. Maurice Stephan Michel
Generalsekretär

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Michel, Maurice Stephan, Prof. Dr. med. (federführender Stellungnehmender)
Rassweiler, Jens, Prof. Dr. med. Dr. hc. mult.
Grimm, Marc-Oliver, Prof. Dr. med.
Burger, Maximilian, Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
Deutsche Gesellschaft für Urologie
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,
sehr geehrte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG,
sehr geehrte Damen und Herren,

der Titel „Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test“ sowie der Auftrag und die Auftragskonkretisierung des G-BA zielen medizinisch und wissenschaftlich betrachtet zweifelsfrei darauf ab, alle darunter zu summierenden und zu analysierenden Aspekte zu bewerten und sachlich darzustellen. Der nun vorgelegte Vorbericht wird dieser Fragestellung wissenschaftlich nur teilweise gerecht. Die Übertragung von Erkenntnissen aus Studien, deren Studienprotokolle vor Jahrzehnten definiert wurden und mit dem heutigen Einsatz des PSA-Wertes nichts gemein haben, ist für die aktuelle Beurteilung der Frage nur sehr bedingt geeignet. Darüber hinaus werden Studien, die die großen medizinischen Fortschritte in der Indikation, Durchführung und den Konsequenzen einer Prostatakarzinomfrüherkennung darstellen, nicht berücksichtigt. Für den Bericht werden der Effekt von möglichen Nebenwirkungen einer Prostatabiopsie sowie die Auswirkung einer möglichen Übertherapie analysiert. Eine Analyse der Daten zu den Auswirkungen einer Unterlassung des PSA-Tests ist hingegen nicht erfolgt. Dies ist für eine Nutzen/Schadenanalyse des PSA-Tests zu der Sie beauftragt wurden jedoch zwingend erforderlich. Die gezogenen Schlussfolgerungen in dem Vorbericht sind weder in Einklang mit den existierenden Studien noch mit den von Ihnen vorgestellten Daten zu bringen. Es zeigten sich zwar keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, jedoch sehr wohl Vorteile in Bezug auf die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit sowie für das Auftreten von metastasierten Erkrankungen. Die von Ihnen angeführte Argumentation zum Schaden von Überdiagnosen bspw. durch Ängste der Patienten wird anhand von Zahlen nicht objektiviert. Im Gegenteil, in wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die psychische Belastung sowie die Lebensqualität nach einer vermeintlich „unnötigen“ Biopsie gleich ist mit der bei Patienten ohne Biopsie.

Es ist gut statistisch belegt, dass das Unterlassen des PSA-Tests zu einer starken Zunahme der, für Patienten sehr leidensreichen, metastasierten Erkrankungsformen beim Prostatakarzinom führt. Dies bedeutet in der Konsequenz u.a. eine relevante Zunahme der Behandlungskosten dieser, dann über Jahre, palliativen Behandlung.

In Bezug auf das prostatakarzinomspezifische Überleben sowie auf die Diagnostik metastasierter Prostatakarzinome zeigte sich ein Vorteil für das PSA-Screening. Genau dieser Umstand ist auch für den Patienten von großer Bedeutung. Ein Leben mit symptomatischen Metastasen und damit dauerhafter, belastender Systemtherapie mit häufig initialer Chemotherapie ist sehr belastend und könnte durch den sinnvollen (rechtzeitigen) Einsatz des PSA-Screenings in den meisten Fällen vermieden werden. Völlig unbeachtet in Ihrer Bewertung blieben die volkswirtschaftlichen Auswirkungen einer (zu) späten Tumordiagnostik im bereits symptomatisch metastasierten Pat. und deren Folgekosten. Bei jährlich ca. 14000 Todesfällen durch das PCA gehen vorsichtige Schätzungen von ca. 3-4 Mrd € allein für diese Patientengruppe aus; ca.10% des gesamten jährlichen Arzneimittelbudget (Angaben GKV-Spitzenverband).

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der PSA-Test ist dank großer medizinischer Weiterentwicklungen seit Jahren „nur noch“ einer der Bausteine, die gemäß S3-Leitlinien in Deutschland zur Früherkennung des Prostatakarzinoms zur Anwendung kommen. Vielmehr geht es um eine Empfehlung und das Anbieten eines PSA-Test für Männer ab 45 Jahren als eine Methode der Ermittlung, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein klinisch relevantes Prostatakarzinom vorliegt oder nicht. Hierbei erfolgt gemäß S3-Leitlinie eine Aufklärung über Schaden und Nutzen sowie eine kritische Risikobeurteilung. Insbesondere die Patientenpräferenz und die Begleiterkrankungen sowie die Lebenserwartung (größer 10 Jahre) des einzelnen Patienten werden berücksichtigt.

Bei auffälligem PSA-Wert hat eine patientenbezogene Interpretation zu erfolgen, die zu Kontrollen, einem transrektalen Ultraschall oder einem multiparametrischen Kernspintomogramm (mpMRT) der Prostata oder zu einer Biopsie führt. Im Falle einer positiven Biopsie erfolgt eine individualisierte Beratung über das weitere Vorgehen, das auch Aktive Überwachung sein kann.

Wenn ein aufrichtiges Interesse seitens der Politik und des G-BA an der Klärung des Nutzens einer, der aktuellen Versorgungsrealität entsprechenden, leitliniengerechten Prostatakarzinomfrüherkennung besteht, muss die heutzutage übliche risikoadaptierte, individualisierte Prostatakarzinomfrüherkennung mittels der Kombination von PSA, urologischer Untersuchung, ggf. transrektalem Ultraschall (TRUS) und, aufgrund der hohen diagnostischen Aussagekraft etabliertem, mpMRT betrachtet werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie bedauert sehr, dass die aus der Auftragskonkretisierung des G-BA abzuleitenden Aspekte und wissenschaftliche Analysen in dem Vorbericht nur teilweise (einseitig fokussierend) eingeflossen sind. Dies führt zu einer falschen Schlussfolgerung, die dem unbestrittenen Wert des PSA-Test nicht gerecht wird. Die daraus teilweise resultierenden Negativ-Berichte in den Medien zum „Prostatakrebscreening mittels PSA-Test“ (S19-01) sind nicht geeignet, Patienten sachlich zu informieren und erschweren eine kluge informierte Entscheidung der Patienten zum PSA-Test.

So haben große überregionale Printmedien mit der Überschrift „PSA-Wert nutzlos“ berichtet. Eine sich negativ auswirkende Diagnose- und Therapieverschleppung bei Prostatakrebs sollte evidenz-, experten- und betroffenenbasiert bewertet werden, bevor eine medizinische Maßnahme in der Öffentlichkeit vorschnell fehlbeurteilt wird. Der Schaden durch eine zu späte Diagnose im dann häufig metastasierten Erkrankungsstadium ist für den Betroffenen unumkehrbar. Oft bedeutet dies gleichzeitig hohe Behandlungskosten und sehr großes Leiden durch Schmerzen und eingeschränkte Mobilität durch Metastasen und Nebenwirkungen einer systemischen Krebstherapie.

Daher empfehlen wir dringend, die im Vorbericht fehlenden Aspekte und wissenschaftlichen Analysen in die Bewertung und den Abschlussbericht einfließen zu lassen.

Sowohl die mit der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms betrauten Ärzte als auch die Betroffenen sind sicher, dass so der Nutzen der modernen risikoadaptierten Prostatakarzinomfrüherkennung, in welcher der PSA-Wert einen elementaren Baustein darstellt, deutlich erkennbar wird. Nur so kann man der Selbstbestimmung der Patienten und dem Leben der jährlich rund 60tausend neuerkrankten Männern in Deutschland gerecht werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Ob die Politik aus der Datenlage ableiten wird, dass der PSA-Test fester Teil der gesetzlichen Früherkennung wird und damit ein bevölkerungsweites PSA-Screening verfolgt wird, oder ob der PSA-Wert akzeptierter und etablierter Teil einer Krebsvorsorge des gut informierten interessierten Einzelnen wird, bleibt ab zu warten. In jedem Fall ist eine Schlussfolgerung, der PSA-Wert sei wertlos oder generell nur schädlich und daher generell abzulehnen anhand der Daten nicht ableitbar und darf somit nicht seriös behauptet werden. Weiterführende spezifische Anmerkungen zu dem Vorbericht finden sich unter der Rubrik Stellungnahme. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie hofft, dass die Chance zur korrekten wissenschaftlichen Bearbeitung der vom G-BA beauftragten Fragestellung aufgenommen und von Ihnen verantwortungsbewusst bearbeitet wird. Dazu gehört auch, dass auf Basis der randomisierten Screening-Studien eine Abschätzung für den Wert einer PSA-gestützten Früherkennung (durch Berücksichtigung der „Kontamination“ in den Kontrollgruppen) vorgenommen wird.

Oberstes Ziel aller Beteiligten muss ein zeitgemäßer, sachlicher und angemessener Umgang mit dem Thema Früherkennung des häufigsten Tumors des Mannes sein. Hierbei muss der unbestreitbare Nutzen des PSA auch abgebildet sein.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Seite 5, 4.1	<p>Anmerkung:</p> <p>Einschluss und Ausschluss von Studien: Die CAP-Studie wurde ausgeschlossen, da bis zu 30% der Praxen kein Einverständnis zur Studienteilnahme erteilten. Als weitere Schwäche dieser Studie wird die hohe Kontamination in der Kontrollgruppe angeführt, also dass Männer sich dennoch dazu entschieden haben, einen PSA-Test durchführen zu lassen. Unserer Meinung nach hätten diese Daten jedoch in die Analyse eingehen müssen. Auch wenn es sich um eine nicht verdeckte Cluster-Randomisierung handelt, sind es (neben den Ergebnissen der Stockholm-Studie) die neusten verfügbaren Studienergebnisse (Publikation aus 2018). Die als nicht adäquat empfundene Randomisierung müsste stattdessen in der Beurteilung des Risikos für Bias Beachtung finden. Die Nichtbeachtung von 400.000 Patientendaten halten wir für nicht vertretbar.</p> <p>Darüber hinaus bleibt im Sinne der Konsistenz zweifelhaft, ob der Einschluss der PLCO-Studien sinnvoll war. Hier haben neuere Untersuchungen eine Kontamination der Kontrollgruppe von bis zu 90% gezeigt![1] Sie kann allenfalls für die Evaluation der Komplikationen nach Prostatabiopsie berücksichtigt werden.</p> <p>Der vorliegende IQWiG-Vorbericht schließt nur Studienpublikationen in deutscher und englischer Sprache ein. Diese Limitation kann man diskutieren, wobei alle existierenden Publikationen zum Thema in englischer Sprache vorliegen. Jedoch wurde die neuste Publikation zu ERSPC Spanien</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>fälschlicherweise ausgeschlossen. Die Publikation ist in englischer Sprache verfasst und gehört damit eingeschlossen; nicht wie auf Seite 67 mit Ausschlussgrund E6 dargestellt. [Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). Prostate Cancer Prostatic Dis 2014; 17(2): 187-191]. Damit sind die neusten Auswertungen der ERSPC Spanien im IQWiG-Bericht nicht enthalten.</p> <p>Zudem handelt es sich bei den eingeschlossenen RCTs auch um epidemiologische Studien, die nicht nur den artifiziellen Bedingungen klassischer RCTs unterliegen, sondern auch der Gesamtheit der Einflüsse aus dem jeweiligen Gesundheitssystem. Für Deutschland haben wir uns die altersstandardisierten Raten aus der Todesursachenstatistik aus dem Robert Koch-Institut erbeten (anbei). Von der maximalen Sterblichkeit von 29,8 Fällen pro 100.000 im Jahr 1994 ausgehend, sieht man einen Rückgang auf 18,8 Fälle pro 100.000 im letzten verfügbaren Jahr 2017. Damit ist die Mortalität in der PSA-Ära relativ um ca. 37% zurückgegangen. Einen Effekt in dieser Größenordnung muss man auch in anderen nationalen Kollektiven im Vergleichsarm erwarten. Damit sinkt die Chance, einen Effekt durch die Intervention zu zeigen, bzw. der gezeigte Effekt wird als zu gering eingeschätzt.</p> <p>Darüber hinaus war keine der Studien oder Metaanalysen dafür ausgelegt, eine Reduktion der Gesamtmortalität nachzuweisen. Dies als Argument für einen fehlenden Nutzen bzw. die Relativierung des Nutzens in Bezug auf die prostatakarzinom-spezifische Mortalität heranzuziehen, muss daher als methodisch fragwürdig angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Einschluss der PCLO-Studie weckt erhebliche methodische Zweifel. Diese Limitation sollte zumindest ausführlich diskutiert werden. Weiterhin sollten die weiteren eingeschlossenen Studien ebenfalls auf eine hohe Kontaminationsrate in den Kontrollgruppen untersucht werden. Einige Autorenanfragen wurden gestellt (Tabelle 9; A3.1.2.3.3), ggf. könnten diese hinsichtlich der Kontamination erweitert werden.</p>
Seite 13; 4.6 Tabelle 2; 4.5.8	Anmerkung: Unter Punkt 4.6 (Seite 13) im Bericht wird in einer Tabelle eine Bewertung jedes einzelnen Endpunkts wahrgenommen. Überdiagnosen mit Screeningschäden werden hier mit zwei Pfeilen negativ bewertet und mit Komplikationen aus Prostatabiopsien sowie Übertherapien begründet. In Ihrem Bericht wird die Zahl der Komplikationen mit 2 % beziffert und es werden keine Todesfälle angegeben.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hier sollte das standardmäßige Vorgehen in Deutschland, wie es auch in den Leitlinien empfohlen ist, in der Interpretation berücksichtigt werden. Hier werden folgende Empfehlungen ausgesprochen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.“ 2. „Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist. <p>Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA < 1 ng/ml: Intervall: alle 4 Jahre • PSA 1-2 ng/ml: Intervall: alle 2 Jahre • PSA > 2 ng/ml: Intervall: jedes Jahr <p>Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.“</p>
Seite 14	<p>Dies muss berücksichtigt werden, da in dem Bericht lediglich von einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren die Rede ist (Seite 14 Punkt 5). Gerade jungen Patienten können aber mithilfe des PSA-Testes medikamentöse Therapien, eine metastasierte Erkrankung oder sogar der Tod durch das Prostatakarzinom erspart werden. Dies wird umso deutlicher, wenn man bedenkt, dass das Alter der lokal therapierten Patienten im Mittel bei 64 Jahren liegt.</p>
Seite 16	<p>Auf Seite 16 nimmt das IQWiG eine Interpretation zum aktuellen Umgang mit dem PSA-Test in Deutschland vor, welche unserer Meinung nach nicht in einen Bericht zur Nutzenbewertung gehört, sondern vielmehr ein politisches Statement darstellt (Abschnitt „Umsetzung des Prostatakarzinomscreenings“). Hier wird vom IQWiG die unabhängige wissenschaftliche Evidenzanalyse zur Forschungsfrage (PSA-Screening versus kein PSA-Screening) mit einer Wertung der vermeintlich aktuellen Praxis zur Prostatakarzinom-Früherkennung vermischt. Die Aussage „(...) es scheint ganz allgemein an der Kompetenz und der richtigen Einstellung zu mangeln“ (Seite 16) ist eine Kritik und Affront an den deutschen Ärzten und hat nichts in einem (staatlich geförderten) Evidenzbericht zu suchen.</p> <p>IGWiG-Berechnung des Metastasenrisikos: Der Anteil metastatischer Prostatakarzinome ist um 57 bis 73% erhöht (Tabelle 20, Abbildung 6). Dies wird nicht adäquat berücksichtigt. Vielmehr wird darauf verwiesen, dass keine Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen bei dieser Patientengruppe vorliegen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>früheren Screening-Untersuchungen vom IQWiG als wirksam angesehen wird, wie z. B. beim Mammografie-Bericht: 2-6 von 1000 Frauen, bei denen Mammografie als Screening-Methode eingesetzt wurde. Dieser Hinweis findet sich nirgendwo in der Bewertung, wodurch sich der Verdacht einer einseitigen Darstellung aufdrängt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Betrachtung fällt sehr einseitig aus. In der Literatur konnte zudem gezeigt werden, dass der PSA-Test im Vgl. zu anderen Screeninguntersuchungen bspw. Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge oder zur Zytologie beim Gebärmutterhalskrebs weniger Kosten pro gewonnenen Lebensjahr verursacht und weniger Patienten gescreent werden müssen, um eine Krebserkrankung zu detektieren [2].</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Shoag, J.E., S. Mittal, and J.C. Hu, *Reevaluating PSA testing rates in the PLCO Trial*. The New England journal of medicine, 2016. **374**(18): p. 1795.
2. Crawford, E.D. and P.-A. Abrahamsson, *PSA-based screening for prostate cancer: how does it compare with other cancer screening tests?* European urology, 2008. **54**(2): p. 262-273.

A.1.7 – Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e. V.

Autorinnen und Autoren

- Antoch, Gerald
- Schimmöller, Lars

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schimmöller, Lars; PD Dr. med.; Vorsitzender der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik in der Deutschen Röntgengesellschaft e.V.
Antoch, Gerald; Prof. Dr. med.; Präsident der Deutschen Röntgengesellschaft e.V.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Daten der aktuell laufenden PROBASE-Studie (50.000 Teilnehmer; größte nationale und drittgrößte internationale PSA-Screening-Studie) werden den Stellenwert des PSA-Screenings und auch möglicherweise eine Einbindung der multiparametrischen MRT in Deutschland mit entsprechender Evidenz bestimmen und neu definieren können [Arsov et al. 2013 Eur Urol]. Erste Ergebnisse werden dieses Jahr erwartet. In diesem Rahmen ist es unverständlich, warum das IQWiG zum jetzigen Zeitpunkt eine Bewertung des PSA-Testes im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung vornimmt.

Aufgrund hoher Evidenz ist die MRT-Diagnostik mittlerweile ein Grundpfeiler der Prostatakarzinomdetektion bei Männern ab dem 55. Lebensjahr mit auffälligem PSA-Test [u.a. aktuelles Cochrane Review; PRECISION-, PROMIS-, FUTURE-, MRI-FIRST- und 4M-Studien]. Bereits vor der ersten Biopsie, dem PSA-Test also direkt nachgeschaltet, ist die MRT mittlerweile fester Bestandteil der aktuellen internationalen Leitlinien [s. EAU Guideline zum Prostatakarzinom]. Durch eine qualitative (multiparametrische) MRT-Untersuchung können klinisch signifikante Prostatakarzinome früher und besser diagnostiziert werden und somit auch früher therapiert werden. Eine Senkung der Anzahl der nötigen Biopsien, eine bessere Risikostratifizierung und letztendlich eine Senkung der Mortalität ist schon jetzt die Folge dieses Paradigmenwechsels.

Eine Prostatakarzinomfrüherkennung ist ein etwas anderes Setting, sollte aber nach aktueller Evidenz ebenfalls an diesem Diagnosepfad orientiert sein. Einem PSA-Screening-Test in einem definierten Alterskollektiv (ggf. ergänzt durch Risikokalkulatoren oder molekulare Marker) sollte bei positivem PSA-Schwellenwert eine multiparametrische MRT (MR-Prostatographie) folgen. Falls die MRT auffällig ist (PIRADS 4/5) sollte eine MR-gezielte Biopsie durchgeführt werden; falls der MRT-Befund unauffällig ist kann eine klinische Überwachung erfolgen und invasive diagnostische Maßnahmen mit einhergehender Überdiagnostik und Übertherapie können vermieden werden. Bei positiver Biopsie sollte die Einleitung geeigneter alters- und aggressivitätsadaptierter therapeutischer Maßnahmen erfolgen [s. EAU Guideline; Gandaglia et al. Eur Urol 2020].

Die bereits erwähnte PROBASE-Studie betrachtet den PSA-Wert nicht solitär, sondern als einen Baustein eines Konzeptes zur altersbezogenen Prostatakarzinomfrüherkennung. Des Weiteren zeigen u.a. Ergebnisse der internationalen PRECISION- und PROMIS-Studien, dass durch das Vorschalten einer MRT bei positiven PSA-Test Kosten durch ca. 30%-50% weniger durchgeführte Biopsien und einem geringen Anteil von Active-Surveillance-Patienten gespart werden, was die MRT kosteneffektiv macht, da sie Überdiagnostik und Übertherapie vermeidet [u.a. de Rooij et al. 2014 Eur Urol].

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Drost et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. European Urology 2020.
2. Gandaglia et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. European Urology 2020
3. Alberts et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. Eur Urol 2019 (75): 3010-318.
4. Rouvière et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol 2019; 20: 100–09.
5. Kasivisvanathan, V. et al MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis (PRECISION). N Engl J Med. 2018; 378:1767–1777.
6. Faria R et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). European Urology 2018;73(1):23-30.

7. Wegelin, O. et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *European Urology* 2018; 75 (4): 582 – 590.
8. van der Leest, M. et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated PSA: A Large Prospective Multicenter Clinical Study (4M). *European Urology* 2018; 75 (4): 570 – 578.
9. Ahmed HU. et al. PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 25:389(10071):815-822.
10. de Rooij M et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *European Urology* 2014;66(3):430-436.
11. Arsov et al. Prospective Randomized Evaluation of Risk-adapted Prostatespecific Antigen Screening in Young Men: The PROBAST Trial. *Eur Urol* 2013; 68: 873-875.

A.1.8 – European Association of Urology (EAU)

Autorinnen und Autoren

- Chapple, Christopher R.
- Sonksen, Jens
- Stenzl, Arnulf
- Wirth, Manfred
- van Poppel, Hein

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Arnulf Stenzl, Secretary General Adjunct, European Association of Urology
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, Secretary General Adjunct, European Association of Urology
Prof. Dr. med. Christopher R. Chapple, Secretary General, European Association of Urology
Prof. Dr. med. Hein van Poppel, Secretary General Adjunct, European Association of Urology
Prof. Dr. med. Jens Sønksen, Secretary General Adjunct, European Association of Urology
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: European Association of Urology
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Kontamination als Einschlusskriterium
PSA Cutoff
Kontrollierter PSA Wert
Gesamtmortalität und Prostatakarzinom-spezifische Mortalität
Kosten eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A 2.4.2 bzw. 2.4.3. (S.27)	<p><u>Anmerkung:</u> Kontamination als Einschlusskriterium</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Diese Begründung ist methodisch nicht haltbar: Eine hohe Kontamination im Kontrollarm einer Studie führt dazu, dass die Studie an Power verliert, das heißt, die Wahrscheinlichkeit nimmt zu, einen eigentlich vorhandenen Effekt zu übersehen. Das bedeutet: Studien mit hoher Kontamination haben keine Aussagekraft, wenn kein Effekt gezeigt wird, sie haben aber eine hohe Aussagekraft, wenn trotzdem ein Effekt gesehen wird, weil der dann so stark sein muss, dass er trotz Kontamination auftritt. Für die PLCO-Studie heißt das: Sie besitzt keine Aussagekraft bezüglich des Nutzens der PSA-gestützten Früherkennung. Aber hinsichtlich der Überdiagnosen zeigt sie einen sehr belastbaren Effekt, weil trotz Kontamination der Kontrollgruppe in der Interventionsgruppe mehr PCA-Diagnosen auftreten.</p> <p>Wenn man Studien metaanalysiert, wäre es methodisch korrekt, die Studien mit hoher Kontamination auszuschließen, weil sie den vermutlichen Effekt sicher verzerren. Die Studien, die Kontamination nicht berichten, könnte man trotzdem einschließen, da sie den Effekt allenfalls unter- aber nicht überschätzen. Es ist kein Argument, die kontaminierten Studien <i>nicht</i> auszuschließen, weil einige andere ihre Kontamination nicht berichten. Ganz korrekt wäre es in einer Metaanalyse nur die Studien einzuschließen, die Kontamination berichten und eine relativ geringe Kontamination aufweisen.</p>

4.5.2 (S.9)	<p><u>Anmerkung:</u> Die unterschiedlichen Effekte in Bezug auf die PCA-Mortalität bei unterschiedlichem PSA-Cutoff, die berechnet wurden, ergeben sich bei einem PSA-Wert >4 ng/ml hauptsächlich durch die stark kontaminierten Studien (PLCO, Finnland) bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml aber durch die weniger kontaminierten Studien. Daher zeigt diese Analyse eher den Effekt der Kontamination als den des Cutoff-Wertes.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einbeziehung der Kontamination in die Auswahl bzw. in die Berechnung der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität</p>
4.5.2. (S.9)	<p><u>Anmerkung:</u> Starrer PSA Cutoff-Wert <4 bzw. >4 ng/ml für die Indikation einer Biopsie</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Wahl eines starren Cutoff scheint vor dem Hintergrund der Eigenschaft des PSA-Wertes als Verlaufsmarker problematisch: durch einen starren Cutoff kann nicht zwischen einem über einen langen Zeitraum kontinuierlich ansteigenden PSA-Wert mit möglichem Anstieg über 4 ng/ml ohne tumorbedingte Ursache einerseits (z. B. Größenzunahme) und rasch ansteigenden PSA-Werten unterhalb des Cutoff von 4 ng/ml, deren rascher Anstieg trotzdem auf einen Tumor hinweist, unterschieden werden. Zudem kann der fehlende Effekt bei PSA > 4 auch darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Analyse hauptsächlich die Studien mit hoher Kontamination eingeschlossen wurden. (siehe oben).</p>
3. (S.14), 4.5.7. (S.22) bzw. 4.5.8. (S.23)	<p><u>Anmerkung:</u> Gesamtmortalität und Prostatakarzinom-spezifische Mortalität</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine der Studien oder Metaanalysen war dafür ausgelegt eine Reduktion der Gesamtmortalität nachzuweisen. Dies als Argument für einen fehlenden Nutzen bzw. die Relativierung des Nutzens in Bezug auf die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität heranzuziehen, muß daher als methodisch fragwürdig angesehen werden</p> <p>Die fehlende Aussagekraft in Bezug auf Gesamtmortalität gilt eigentlich für alle randomisierten und kontrollierten Früherkennungsuntersuchungen. Dies schließt auch die GKV-finanzierten Studien - wie zum Beispiel das Mammografie-Screening - ein. Während dies in der IQWiG – Entscheidungshilfe Mammografie nicht erwähnt wird [1], aber beim Bericht über den PSA-Test herausgestellt wird, ist befremdlich einseitig.</p> <p>Die in der Meta-Analyse errechnete Effektstärke der Reduktion prostatakarzinom-spezifischer Mortalität bei einem PSA-Cutoff <4 ng/ml mit 3 von 1000 gescreenten Männern liegt in einem Bereich, der bei anderen früheren Screening-Untersuchungen vom IQWiG als wirksam angesehen wird, wie z. B. beim Mammografie-Bericht: 2-6 von 1000 Frauen, bei denen Mammografie als Screening-Methode eingesetzt wurde [1]. Dieser Hinweis findet sich nirgendwo in der Bewertung, wodurch sich der Verdacht einer einseitigen Darstellung aufdrängt.</p>

z. B. 4.3. (S. 6)	<p><u>Anmerkung:</u> Ermittlung von Kosten eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es liegen vergleichende „End-of-life“-Kostenberechnungen für fortgeschrittene Prostatakarzinome und Kolonkarzinome vor, die ähnlich hohe Kosten im Endstadium zeigen, obwohl ein Drittel aller Patienten die mit der Diagnose Prostatakarzinom stationär behandelt wurden eine nicht Prostatakarzinom-spezifische Todesursache aufwiesen [2-3]. Ein Vergleich der Betreuungskosten zwischen Prostata-, Mamma-, Kolorektal- und Lungenkarzinom ergeben die höchsten Kosten pro Patient für Mamma- und Prostatakarzinom [4]. Für den Effekt einer Früherkennung ist daher nicht nur die tumorspezifische Mortalität sondern auch die Morbidität eines fortgeschrittenen, metastasierten Karzinoms sowohl für Patienten als auch für das Gesundheitssystem wichtig. Nach den Daten in dieser Arbeit lässt sich auch erkennen, dass fälschlicherweise nicht alle Todesursachen trotz des Vorhandenseins von Metastasen dem Prostatakarzinom zugeordnet wurden.</p>
----------------------	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- 1) P14-03_Abschlußbericht_Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Mammographie-Screening IQWiG-Berichte – Nr. 435, 01.08.2017, S. 14
- 2) Tanguy-Melac et al, Prog Urol, 2019 Dec; 29(16):995-1006
- 3) Tanguy-Melac et al, Cancer Med 2019 Nov; 8(15): 6671-6683
- 4) Round et al, Palliat Med 2015, 29: 889-907

A.1.9 – Janssen-Cilag GmbH

Autorinnen und Autoren

- Dheban, Srirangan
- Frosien, Markus
- Mahlrich, Jörg
- Krochmann, Nils

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. med. Nils Krochmann; Ärztlicher Leiter Urologie
Dr. Jörg Mahlich; Leiter Health Economics and Outcomes Research
Srirangan Dheban, Manager Health Economics and Outcomes Research
Markus Frosien, Senior Manager Market Access
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Janssen-Cilag GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu dem am 6. Januar 2020 veröffentlichten Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu der Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Janssen ist Zulassungsinhaber der Wirkstoffe Abirateron (Zytiga®) sowie Apalutamid (Erleada®), welche in Deutschland in mehreren Indikationen für die Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasierten und nicht-metastasierten Prostatakarzinom indiziert sind. Weiterhin adressiert das laufende Forschungsprogramm zum Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) ungedeckte medizinische Bedarfe in einem frühen, lokalisierten Erkrankungsstadium.

Zusammenfassend ist Janssen der Ansicht, dass aufgrund der deutlich abweichenden Diagnostik- und Behandlungsstandards der eingeschlossenen Studien von der aktuellen klinischen Praxis und den Leitlinienempfehlungen sowie der hohen Kontamination dieser Studien adäquat-valide Aussagen über einen Interventionseffekt des PSA-Screenings mittels besagter Studien nicht möglich sind. Diese Interpretation entspricht auch der Diskussion in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Begründung:

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass sowohl die Differentialdiagnostik als auch die Behandlungsoptionen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einem Vergleich mit aktuellen Vorgehensweisen und Interventionsstandards der deutschen Versorgungssituation nicht standhalten; ein Umstand, der insbesondere auf das Alter der eingeschlossenen Studien zurückzuführen ist. So lässt sich allein durch einen Abgleich der in den Publikationen beschriebenen Vorgehensweise mit den aktuellen Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien feststellen, dass in einer aktuellen Versorgungssituation von einer weit differenzierteren Anwendung einer PSA-Diagnostik ausgegangen werden muss [1][2]. So ist grundsätzlich weder die in den Studien erfolgte Praxis, eine weitergehende z.T. invasive Diagnostik auf einem einmalig erhobenen PSA-Wert abzuleiten, noch die niedrigen zugrunde gelegten Grenzwerte für alle Patienten, auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen. Exemplarisch empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, unter Berücksichtigung von risikostratifizierenden Einflussfaktoren, einen Grenzwert von >4ng/ml [1]. Weiterhin werden, neben einer grundsätzlichen Nutzen-Risiko-Einschätzung durch die Berücksichtigung von Faktoren wie Lebenserwartung oder Patientenpräferenzen, u.a. weitere Maßnahmen zur Risikodifferenzierung wie bildgebende Maßnahmen oder die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit empfohlen.

Allein vor dem Hintergrund einer in der klinischen Praxis deutlich differenzierteren Auslegung des Screenings ist von einer deutlich reduzierten realen Rate an invasiven Eingriffen und damit einem deutlich niedrigeren Schadenspotential auszugehen. Hierbei sind Fortschritte hinsichtlich verbesserter Methoden tatsächlich durchgeführter invasiver Eingriffe wie beispielsweise verbesserte OP-Methoden [3] in der Einschätzung des Schadenspotentials noch unberücksichtigt.

So muss insgesamt festgestellt werden, dass die in die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test eingeschlossenen Studien und die diskutierten Daten nur sehr begrenzt geeignet sind, Aussagen über einen Interventionseffekt eines PSA Screenings zu treffen und eine hinreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit heutigen Behandlungsstandards zu gewährleisten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
4.2 (S.6)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 4.2 werden die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien beschrieben. Ein wesentliches Merkmal einiger Studien ist die Kontamination der Kontrollarme, was auf die Durchführung von PSA-Screenings in beiden Studienarmen zurückzuführen ist. Die Kontaminationsraten werden lediglich in 4 von 11 Studien berichtet, weshalb das IQWiG zu der Schlussfolgerung kommt, dass die Kontaminationsraten nicht als Kriterium für die Selektion der Studien zu berücksichtigen sind. Obwohl das Problem der hohen Kontaminationsrate im Bericht zurecht thematisiert wurde, sind die entsprechenden Studien nicht ausgeschlossen</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>worden. Dies ist insbesondere zu problematisieren, da die Kontaminationsraten teilweise 80% überstiegen. Dadurch besitzt der Interventionseffekt durch das PSA-Screening ein hohes Verzerrungspotenzial, wodurch der tatsächliche Interventionseffekt nicht genau quantifizierbar ist.</p> <p>Durch die Kontamination genügen die Studien nur noch beschränkt den Ansprüchen, die an randomisierte, kontrollierte Studien gestellt werden, da durch die Kontamination die Randomisierung gebrochen wird. Die durch den verbreiteten Wechsel in den Interventionsarm verursachten Verzerrungen werden in den Studien nicht mit den entsprechenden Methoden korrigiert (z.B. Cross Over Korrektur). Die Studien unterscheiden sich dadurch kaum von Beobachtungsstudien, in denen Therapiewechsel gängig sind. Vor diesem Hintergrund ist der grundsätzliche Ausschluss von Beobachtungsstudien ohne formale Randomisierung kritisch zu sehen, da sich die Aussagekraft dieser Studien – gegeben der beschriebenen methodischen Limitationen des eingeschlossenen Studienpools – de facto kaum von der Aussagekraft der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien unterscheiden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist zu hinterfragen, ob vor dem Hintergrund der vorgebrachten methodischen Limitationen der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien die durch das IQWiG vorgenommene Einschränkung auf Studien des Evidenzgrads Ib zu rechtfertigen ist, da ein Einschluss von methodisch hochwertigen Studien mit niedrigerem Evidenzgrad geeignet erscheint, um umfassender vorhandene Evidenz in der Bewertung zu berücksichtigen, ohne dabei wesentlich die aktuell stark limitierte Aussagesicherheit weiter zu reduzieren. Zumindest wäre, basierend auf der im Vorbericht präsentierten Evidenzlage, eine stärkere Berücksichtigung des Kontaminationsaspekts und dessen Auswirkungen auf den Interventionseffekt bei der Interpretation der Ergebnisse und der Schlussfolgerung wünschenswert.</p> <p>Insgesamt erscheint es jedoch angebracht, die abgeleiteten Schlussfolgerungen abzumildern, um die gegebene Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse adäquat zu reflektieren. Weiterhin zeigt sich, dass zusätzliche Evidenz erforderlich ist, um eine abschließende Beurteilung der derzeitigen klinischen Praxis des PSA-Screenings im deutschen Versorgungskontext vornehmen zu können.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
(abgerufen am: 03.02.2020)

[2] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
(abgerufen am 03.02.2020)

[3] Saar et al. 2019. Bagatellisierung des Prostatakarzinoms? Urologe 2019; 58:1461-68.

A.1.10 – Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)

Autorinnen und Autoren

- Horninger, Wolfgang

Von: HORNINGER Wolfgang, Univ. Prof. Dr.
Gesendet: Freitag, 31. Januar 2020 08:40
An: Stellungnahmen
Betreff: Stellungnahme zum Vorbericht S19-01 Stellungnahmeverfahren
Anlagen: der IQWiG PSA Screening.pdf

S.g. Damen und Herren,
anbei die Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie
zum Vorbericht S19-01.

MfG

W.Horninger

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger
Direktor Univ. Klinik für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Urologie



Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Urologie zur IQWiG-Studie zum PSA Screening

In dieser Zwischenauswertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden Prostatakarzinomscreeningstudien, die nur durch PSA Grenzwerte getriggert wurden und die dem derzeitigen Vorgehen in der Prostatakarzinomfrüherkennung nicht mehr entsprechen analysiert.

Dazu ist folgender Kommentar anzumerken:

In den Ergebnissen der Zwischenauswertung wird angeführt, dass PSA Screening die prostatakrebspezifische Mortalität als auch die Rate der bei der Diagnose metastasierten Männer senkt.

Diese Ergebnisse werden mit der Kernaussage „PSA Screening schadet mehr als es nützt“ nicht angemessen interpretiert.

Ebenso wird in der Interpretation dieser Zwischenauswertung dem heutigen Standard der Prostatakarzinomfrüherkennung mittels Gesamt-PSA, freien PSA, PSA-Velocity, PCA3, PHI, multiparametrischem MRI, transrektaler Sonographie, Elastographie, etc. nicht Rechnung getragen.

Die ÖGU bringt diese Stellungnahme in der Hoffnung ein, dass der Abschlussbericht des IQWiG auch den Nutzen einer PSA basierten Prostatakarzinomfrüherkennung sachlich korrekt darstellt.

Präsident der ÖGU Dr. Wolfgang Horninger
Generalsekretär der ÖGU Dr. Anton Ponholzer

A.1.11 – Schweizerische Gesellschaft für Urologie (Swiss Urology)

Autorinnen und Autoren

- Eberli, Daniel
- Sulser, Tullio

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Sulser, Tullio, Prof. Dr. med.
Eberli, Daniel, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Schweizerische Gesellschaft für Urologie
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Im Namen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU) nehmen wir, Prof. Tullio Sulser (Präsident der SGU) und Prof. Daniel Eberli (Sekretär der SGU) Bezug auf den Vorbericht «Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test» (Bericht-Nr. S19-01) des IQWiG.

In dieser Stellungnahme möchten wir uns von Ihrem Vorbericht und vor allem von der von Ihnen getätigten zusammenfassenden Aussage, «dass der Nutzen des Prostatakarzinom-screenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt», distanzieren.

Auch in der Schweiz ist der Prostatakrebs gemessen an der Neuerkrankungsrate mit 27 Prozent aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes mit einer Mortalität von rund 22%.

Die Behandlungslage ist bei diesem meist langsam wachsenden Krebs sehr gut und rund 78% der krebserkrankten sterben nicht am Prostatakarzinom, sondern an anderen altersbedingten Erkrankungen. Daher ist es nicht angebracht, die Gesamtmortalität für eine Bewertung des PSA-Screenings heranzuziehen. Betrachtet man allerdings das prostatakarzinomspezifische Überleben und die Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome, weisen Diagnosestrategien welche den PSA-Wert einschließen, klare Vorteile auf. Unsere Patienten wünschen sich ein Älterwerden, das nicht von symptomatischen Metastasen und kontinuierlicher Krebstherapie geprägt ist.

Die PSA-gestützte Prostatakrebsdiagnose im Jahr 2020 in der Schweiz ist wesentlich differenzierter und personalisierter, als sie in der Interpretation in Ihrem Vorbericht dargestellt wird. Um die Überdetektion und Überbehandlung zu minimieren, empfehlen wir eine personalisierte Vorsorge des aufgeklärten Mannes ab 45 und einer Lebenserwartung von mindestens 10-15 Jahren. Der Patient wird umfangreich über die Vor- und Nachteile der PSA-Bestimmung zur Prostatakarzinomdiagnostik aufgeklärt und entscheidet aktiv, ob er den Blutwert bestimmen lassen möchte. Wird ein PSA-Wert erfasst, wird ein individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening auf der Grundlage der grössten PSA-Screeningstudie (ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer umgesetzt. Prostatavolumen, Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, Alter des Patienten und Familienanamnese werden als unabhängige Risikofaktoren erfasst und werden in diversen Risikokalkulatoren zur verfeinerten Risikostratifizierung eingesetzt. Dadurch werden Screening-Schäden wie unnötige Biopsien und Therapien minimiert. Die Entscheidung, ob eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte, wird heutzutage zusätzlich von einer Untersuchung mittels MRI gestützt. Die Bildgebung dient gleichzeitig als Grundlage für neuartige Biopsie-Strategien, wie der transperinealen Prostatabiopsie. Generell weisen die Biopsien weitaus weniger Nebenwirkungen auf (z.B. Infektionen), als im Vorbericht dargestellt. Moderne Abklärungen mit gezielter Biopsie sind wesentlich genauer geworden. Diese personalisierte PSA-gestützte Prostatakarzinomdiagnostik bildet Grundlage für eine vermehrte Anwendung der aktiven Überwachung (Active Surveillance). Daneben stehen bei einer Prostatakrebsdiagnose auch andere moderne schonenende minimal-invasive Verfahren zu Verfügung (z.B. Highly Intensified Focussed Ultrasound).

Zusammenfassend möchten wir feststellen, dass das PSA-gestützte Prostatakrebs-Screening im Vorbericht des IQWiG zu einseitig und nicht kohärent mit der gängigen personalisierten und risikoadaptierten Vorgehensweise dargestellt wird. Momentan ist das PSA-gestützte Prostatakrebs-Screening das beste Verfahren, welches wir für die Krebsdiagnose haben. Solange keine spezifischeren und sensitiveren Diagnosetools auf dem Markt und durch fundierte klinische Forschung gestützt sind, warnen wir davor, dem Patienten diese Möglichkeit zu nehmen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die detaillierte Stellungnahme zu spezifischen Aspekten von Prof. Franz Recker (Kantonsspital Aarau, Schweiz).

Die Schweizerische Gesellschaft für Urologie hofft, dass das IQWiG seinen Vorbericht überarbeitet und korrigiert und dass das bisher gefasste Fazit nicht als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheide in Deutschland/Europa herangezogen wird. Wir haben die Befürchtung, dass eine hohe mediale Aufmerksamkeit dieses undifferenzierten Berichts zu einer Unterdetektion von Prostatakrebs und damit zu vermehrten Spät Diagnosen, und damit verbunden zu einer höheren Mortalität und höheren Behandlungskosten führt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Tullio Sulser
Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Eberli
Sekretär der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.12 – Société Luxembourgeoise d’Urologie (SLU)

Autorinnen und Autoren

- Alzin, Honoré
- Müller, Robert
- Krombach, Patrick

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
ALZIN, Honoré; Präsident der Société Luxembourgeoise d'Urologie	
MÜLLER, Robert; Sekretär der Société Luxembourgeoise d'Urologie	
KROMBACH, Patrick; stellvertretender Sekretär der Société Luxembourgeoise d'Urologie	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)	
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Société Luxembourgeoise d'Urologie (Luxemburger Gesellschaft für Urologie)	
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)	

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Luxemburger Gesellschaft für Urologie (Société Luxembourgeoise d'Urologie; SLU) möchte seine Bedenken zur Aussage des vorläufigen IQWiG-Berichtes zum PSA-Screening ausdrücken. Diese doch sehr einseitige Darstellung von einem sehr selektionierten Auszug aus der Literatur riskiert für die männlichen Patienten eines der größten Länder Europas zum gleichen Resultat wie vor einigen Jahren in den USA zu führen. Eine Zunahme von metastasierten Erkrankungen und hochgradigen Tumoren bei Diagnose, eine Stagnation oder sogar Zunahme der Tumormortalität. Die Aussage steht in keinem Verhältnis zur alltäglichen klinischen Realität und auch nicht zum aktuellen Stand der Wissenschaft. Die SLU ist verwundert über das Fazit Ihres Berichtes der den eigentlichen Inhalt nicht richtig widerspiegelt.

Eine schwarz-weiß Aussage ist keine Option und birgt ein nicht zu unterschätzendes Risiko bei der häufigsten Tumorentität des Mannes die derzeit auf Platz 3 der tumorbedingten Mortalität bei diesem Geschlecht steht.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Fazit	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.13 – Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (SWDGU)

Autorinnen und Autoren

- Becker, Frank
- Bolenz, Christian
- Gratzke, Christian
- Knoll, Thomas
- Ruf, Christian
- Schöne, Markus
- Schmelz, Hans U.
- Schwaibold, Hartwig

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Bolenz, Christian, Prof. Dr. med.
Ruf, Christian, PD Dr. med.
Schmelz, Hans U., Prof. Dr. med.
Schwaibold, Hartwig, Dr. med.
Schöne, Markus, Dr. med.
Gratzke, Christian, Prof. Dr. med.
Lampel, Alexander, Prof. Dr. med.
Knoll, Thomas, Prof. Dr. med.
Becker, Frank, Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schlussfolgert in einem Vorbericht des Gutachtens zur Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test, dass die Nachteile die Vorteile eines PSA-Screenings deutlich überwiegen. Insbesondere folgende Argumente gegen das PSA-Screening werden aufgeführt: keine verringerte Gesamtsterblichkeit, Überdiagnose, falsch positive Screeningbefunde und Übertherapie mit einhergehendem Verlust von Lebensqualität.</p> <p>Die Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie (SWDGU e.V.) teilt diese Auffassung des IQWiG in dieser Form nicht und möchte vor möglichen Gefahren durch die problematische Formulierung des Fazits der Nutzenbewertung warnen.</p> <p>Es ist unstrittig, dass nach der Analyse der elf randomisiert-kontrollierten Studien mit insgesamt über 400.000 Screeningteilnehmern durch das IQWiG keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung zum populationsbezogenen PSA-Screening besteht. Ein generelles PSA-Screening mit einem festen oder altersbezogenen PSA-Cut-Off-Wert (z.B. 4 ng/ml) als Entscheidungskriterium für eine weitere diagnostische Abklärung mittels Prostatabiopsie wird von der SWDGU ebenfalls als nicht sinnvoll erachtet, weil dadurch die vom IQWiG aufgeführten Risiken, z.B. der Überdiagnose, zum Tragen kommen können.</p> <p>Die Kernaussage des Vorberichts „Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt“ geht aus unserer Sicht einen Schritt zu weit. Sowohl Männern in der entsprechenden Altersgruppe als auch den Entscheidungsträgern im deutschen Gesundheitssystem könnte dadurch suggeriert werden, dass zur Krebsfrüherkennung eine PSA-Bestimmung tunlichst unterlassen werden sollte. Dem widerspricht die SWDGU.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Männern mit dem Wunsch nach einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung, z.B. im Rahmen eines „Gesundheits-Check-ups“, sollte die Möglichkeit zum PSA-Test nach entsprechend ausführlicher Aufklärung über potentiellen Nutzen und die Risiken unbedingt offengehalten werden. Er ist ein wertvolles Instrument zur Prostatakrebsfrüherkennung, dessen Vorteile erst bei einem differenzierten und verantwortungsvollen Umgang mit einem positiven Testergebnis evident werden.</p> <p>Folgende Kritikpunkte an der Analyse des IQWiG verdeutlichen dies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Es bleibt in den bisherigen großen Screeningstudien die PSA-Dynamik völlig unberücksichtigt. Die PSA-Dynamik führt zu einer differenzierteren Interpretation des Wertes und kann durch sequentielle Bestimmungen in bestimmten Zeitabständen eine bessere Vorhersagekraft erreichen (1). Falsch-positive Screeningbefunde, die in den Screeningstudien letztlich in unnötigen Prostatabiopsien mündeten, lassen sich durch diese Maßnahme wahrscheinlich reduzieren. 2.) Es stehen in der Zwischenzeit genauere Diagnoseverfahren als die in den zitierten Screeningstudien verwendeten konventionellen Prostatastanzbiopsien zur Verfügung. Mittels eines multiparametrischen MRT (mpMRT) der Prostata lassen sich abklärungswürdige PSA-Werte bzw. -verläufe genauer klassifizieren und aus dem resultierenden „PIRADS-Risikoscore“ hilfreiche Informationen zum individuellen Risiko des Patienten für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gewinnen. Diese mpMRT-Untersuchungen finden zunehmend große Verbreitung und werden als Entscheidungshilfe für den Umfang einer weiteren Abklärung in der klinischen Routine berücksichtigt (2). 3.) Basierend auf der mpMRT werden MRT-TRUS-fusionierte Biopsien der Prostata durchgeführt. Sie erlauben die gezielte Biopsie von Arealen der Prostata, die verdächtig auf das Vorliegen eines aggressiven Prostatakarzinoms (Gleason-Score ≥ 8) sind. Hierdurch lassen sich mehr klinisch-signifikante und weniger klinisch-insignifikante Prostatakarzinome diagnostizieren, was einen wichtigen Baustein zur Eindämmung von Überdiagnose und nachfolgenden Übertherapien darstellt (3). <p>Männer, die sich um ihre Gesundheit sorgen und den Wunsch nach Krebsfrüherkennung der Prostata haben, möchten wissen, ob sie ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko haben oder nicht. Diesem Wunsch nachzukommen ohne den PSA-Test zu berücksichtigen, wird unserer ärztlichen Verantwortung nicht gerecht. Eine partizipative Entscheidungsfindung, wie sie auch von der S3-</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Leitlinie Prostatakarzinom befürwortet wird (2), kann nicht durch Vorenthaltung wichtiger diagnostischer Entscheidungshilfen wie dem PSA-Test funktionieren.</p> <p>Der Vorstand der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie (SWDGU) e.V.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die SWDGU plädiert für eine entsprechende Korrektur des Fazits aus dem Vorbericht des IQWiG. Es muss unmissverständlich eine populationsbasierte generelle Screeningempfehlung mit PSA von der Wertigkeit der PSA-Testung im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung abgegrenzt werden. Es darf bei Männern mit dem Wunsch zur Früherkennung nicht der Eindruck erweckt werden, dass die PSA-Testung per se als schädlich einzustufen ist. Für Männer in der relevanten Altersgruppe wäre eine Darstellung des zu erwartenden Nutzens einer individualisierten, sorgfältig und ergebnisoffen erörterten Prostatakarzinomfrüherkennung viel hilfreicher als eine pauschale und in die Irre führende Bewertung des PSA-Wertes.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Referenzen:

- 1.) Berger, A.P., et al., Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 2007; 69(1): p. 134-138
- 2.) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 23.01.2020)
- 3.) Brown LC, Ahmed HU, Faria R et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol Assess.* 2018 Jul;22(39):1-176. doi: 10.3310/hta22390.

A.1.14 – Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V.

Autorinnen und Autoren

- Conrad, Stefan

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Conrad, Stefan , Priv.-Doz. Dr. med.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V.**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V. als regionale Fachgesellschaft der Urologen Schleswig-Holsteins, Hamburgs, Bremens, Mecklenburg-Vorpommerns und Niedersachsens beurteilt die Ergebnisse des IQWiG-Vorberichts "Prostatakrebscreening mittels PSA-Test" äußerst kritisch und hält die in der Kernaussage zusammengefasste Schlussfolgerung für inkorrekt.

Insbesondere kritisieren wir die nicht zeitgemäße Beurteilung des Ausmaßes einer möglichen Überdiagnostik, indem aktuelle Strategien zur Indikationsstellung zur Prostatabiopsie bei erhöhtem PSA-Wert wie Beurteilung der PSA-Density, der PSA-Velocity, der transrektalen Sonographie und der multiparametrischen MRT-Untersuchung ignoriert werden, die bewirken, dass heute nur noch diejenigen Männer mit einem erhöhten PSA-Wert einer Biopsie zugeführt werden, die ein über die PSA-Wert-Erhöhung hinausgehendes Prostatakarzinomrisiko aufweisen. Die Risiken und Komplikationen der invasiven Diagnostik werden auf der anderen Seite ohne adäquate Untermauerung mit Literaturdaten erheblich überbewertet.

Das Risiko einer Übertherapie wird im weiteren im Bericht erheblich überschätzt, da die Utilisierung der aktiven Überwachung in der Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms entgegen der aktuellen Datenlage erheblich geringer bewertet wird, als diese zwischenzeitlich ist.

Insbesondere findet die erhebliche Reduktion des Risikos fortgeschrittener Prostatakarzinome und hier insbesondere auch des Risikos einer Metastasierung durch eine PSA-basierte Früherkennung keine adäquate Berücksichtigung. Dies zu berücksichtigen ist aus Sicht der Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V. elementar, da eine signifikante Reduktion des Risikos einer Metastasierung auch eine signifikante Reduktion der Morbidität durch die Metastasierung selbst, durch die notwendige Androgenentzugsbehandlung sowie durch eine notwendige Chemotherapie bedeutet, darüber hinaus findet auch die psychische Belastung durch das Vorliegen eines nicht mehr kurativ therapierbaren Krankheitsbildes keinerlei Beachtung. Dies zu vernachlässigen bedeutet aus unserer Sicht aber eine unzulässige Verkürzung der Beurteilung des Nutzens der PSA-basierten Früherkennung.

Aus diesen Gründen bitten wir um eine Überarbeitung des Berichts. Im Übrigen unterstützen wir vollinhaltlich die ausführliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Huber, Gerald

Seite 1 von 6 Seiten

Deckblatt
zur Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: S19-01
Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Kontaktdaten einer Ansprechperson (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Gerald Huber

Stellungnahme als Privatperson

2 von 6 Seiten

Gerald Huber

den 02.02.2020

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

per Telefax an (02 21) 35 68 51

Betreff: Stellungnahme zum Vorbericht, Berichtnr: S19-01, Prostatakarzinom-
Screening mittels PSA-Test

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke für die Gelegenheit zur Stellungnahme, muss mich leider jedoch wegen
Zeitmangels auf wenige Punkte und kurze Ausführungen hierzu beschränken.

Unter 4.1. wird ausgeführt

Es ist möglich, dass dieser nachträgliche Ausschluss der Praxen zu
einer Selektion der Männer geführt hat, z. B. aufgrund der
Bevölkerungsstruktur im Umfeld der Praxen, was das Prinzip der
Randomisierung verletzt. Daher wird die Studie CAP als eine Studie mit nicht
adäquater Randomisierung eingeschätzt.

Das kann man so sehen; unter 4.4. wird allerdings ausgeführt

In einigen Studien erfolgte die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme erst nach der Randomisierung. Diese Einverständniserklärung wurde ausschließlich von den Männern der Screeninggruppe gegeben, die Männer der Kontrollgruppe wurden nicht über die Studie informiert. Daher ist anzunehmen, dass die Einverständniserklärung nicht die Auswertung von Daten umfasste, sondern vor allem die Untersuchungen, die mit dem Screening verbunden waren. In den Analysen waren jeweils alle randomisierten Männer gemäß ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Daher ist davon auszugehen, dass durch die Reihenfolge von Randomisierung und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme keine Selbstselektion und kein Gruppenwechsel im Sinne der Auswertung stattgefunden haben.

Das hier, im Gegensatz zu oben keine Selbstselektion erfolgt, ist nicht ohne Weiteres klar. So ist etwa denkbar, dass die soziale Schicht und Herkunft Auswirkungen darauf hat, ob jemand das Testangebot wahrnehmen will und ebenso der Malignitätsgrad oder die Erkrankungsinzidenz hiermit korreliert.

Die Schlussfolgerung, „dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt“ resultiert auch daraus, dass bei positivem Testergebnis

1. allein das dem Patienten Bekanntwerden des positiven Testergebnis als Schaden gewertet wird, siehe Seite 15. Ob dem tatsächlich so ist, hängt davon ab, ob der Patient durch derartige Mitteilungen leicht beeinflussbar ist. Es ist ein Vorurteil und es resultiert eine Bevormundung des Patienten

Seite 4 von 6 Seiten

daraus, dies einfach anzunehmen. Ebenfalls wäre als mögliche Folge konsequenterweise eine Erleichterung durch ein negatives Testergebnis zu betrachten. Wenn man die Ablehnung des Test darauf gründet scheint hier Shared Decision Making angemessen, wie auf Seite 1 angeführt.

2. zu frühzeitig und zu belastende Diagnose- und Testverfahren eingesetzt werden. Es ist aber nicht dem Test anzulasten, wenn auf diesen übermäßig reagiert wird, vergleiche auch Abschnitt A 4.2

Es scheint mir hier ein grundsätzliches Problem bei der Bewertung von Diagnosen zu bestehen, von dem ich nicht weiß, wie das IQWiG damit umzugehen pflegt. Vorliegend verursacht die Diagnosemethode selbst vermutlich keinen wesentlichen Schaden; denkbar wären etwa Infektionen oder Hämatome durch unhygienische oder unsachgemäße Blutabnahme oder Nadelphobie.

Grundsätzlich halte ich es zwar für realitätsgerecht, dass das IQWiG Tests holistisch betrachtet, also den Gesamtzustand des Patienten wie er mit, mit dem, wie er ohne Test bestünde, vergleicht, also sämtlichen aus dem Testwissen resultierende Entscheidungen mit einbezieht, allerdings wird damit nicht nur das Testverfahren bewertet, sondern zugleich die Versorgungspraxis bei Verdacht auf ein Karzinom. Schon die Aussage, es ging um die Bewertung des „Screening mittels PSA-Test“ kann daher streng genommen als irreführend bezeichnet werden.

Zudem wird durch das grundsätzlich richtige Argument aus 4.5.8

Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist fraglich, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt.

letztlich die – zutreffende – Anmerkung gemacht, dass das PSA-Screening nur als Teilkomponente der gesamten medizinisch und sozialen Lage der Bevölkerung bewertet werden kann.

Im schlimmsten Fall kann eine solche realitätsnahe Kombibewertung allerdings zu einer Deadlock-Situation führen, die den medizinischen Fortschritt blockiert. Einerseits wird vom Test abgeraten, weil er aufgrund der Praxis keine signifikant positiven Wirkungen hat, andererseits werden keine Best Practice Richtlinien entwickelt oder fortentwickelt, vergleiche „A4.2 Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden“, weil diese auf Ergebnisse eines nicht zur Verfügung stehenden Tests aufbauen müssten und daher in der Praxis gar nicht umsetzbar sind, zumindest nicht für alle Patienten.

Ein solcher Deadlock ist diesen Fall wohl noch erkennbar, wenn nur zwei Komponenten beteiligt sind, das heißt man kann sich beim Vorgehen an einer „als ob“-Situation orientieren. Der PSA-Test kann behandelt werden, also ob die nachfolgenden Entscheidungen nicht dem tatsächlichen, sondern dem idealen Vorgehen entsprechen und die Best Practice Richtlinien als ob der Test ohne Weiteres, insbesondere also zu Lasten der GKV, durchgeführt werden könnte.

Muss jedoch auf die Gesamtlage abgestellt werden, wächst die Anzahl der möglichen Interaktionen stark an. Seite 11 führt aus

Bei etwa 2 % dieser Männer traten innerhalb von 120 Tagen nach der Prostatabiopsie Komplikationen auf. Etwa ein Drittel davon ging auf Infektionen zurück.

Seite 6 von 6 Seiten

Geht man etwa mit der Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene¹ davon aus, dass ein hohes Potential besteht, durch geeignete Maßnahmen die Infektionsrate diverser Eingriffe erheblich zu senken, könnten solche allgemeinen Maßnahmen in einem völligen anderen, nicht a priori in besonderem Zusammenhang mit dem PSA-Test stehendem Bereich, dazu führen, dass der Test günstiger zu bewerten ist. Sollten andererseits Befürchtungen zur Verbreitung multiresistenter Bakterien wahr werden, kann sich dies nachteilig auf die Bewertung des PSA-Test auswirken.

Langfristig möchte ich anregen, zu überdenken, ob das IQWiG seinen Auftrag anders interpretieren kann, so dass davon nicht nur Bewertungen zu einem festen Stichtzeitpunkt umfasst sind, sondern ähnlich wie etwa in der Klimaforschung versucht wird, Modelle zu entwickeln, die vorhersagen, welche Bedeutung etwa einer Diagnosemethode wie dem PSA-Test in Zukunft zukommt, abhängig von Annahmen zur Entwicklung in anderen Bereichen der Medizin über einen prospektiv zu betrachtenden Zeitraum hinweg.

Mit freundlichen Grüßen



1 https://www.krankenhaushygiene.de/pdfdata/hm/2015_HM_01-02_Aktuelle_Forderungen_der_DGKH.pdf

A.2.2 – Karig, Franz

Betreff: AW: Vorbericht PSA-Test, für Herrn Prof. Windeler
Datum: Freitag, 17. Januar 2020 10:27:07

- Ich gebe die Stellungnahme als Privatperson ab.

Dr. Franz Karig

Gesendet: Sonntag, 12. Januar 2020 16:18

An: Info <info@iqwig.de>

Betreff: Vorbericht PSA-Test, für Herrn Prof. Windeler

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

den Vorbericht habe ich gelesen und frage Sie nun, wie der Tenor des Vorberichts ausfallen würde, wenn man den Nutzen für die tatsächlich erkrankten Männer in den Vordergrund stellen würde.

Meine Meinung/Fragen:

- Die Ermittlung des PSA-Werts birgt – wie jede Blutuntersuchung – Risiken, die m.E. gering sind.
- Die Bewertung eines erhöhten PSA-Werts sowie die Bedingungen für weitere Abklärungsmaßnahmen werden durch die S3-Leitlinie geregelt.
- Haben die Ärzte, die für „Überdiagnosen“ verantwortlich sind, die entsprechende S3-Leitlinie strikt angewendet? Wenn nicht, was waren die Gründe? Gibt es da evtl. einen Verbesserungsbedarf?
- Ergibt die sorgfältig durchgeführte Abklärung, dass ein falsch-positiver Befund vorliegt, wird der Proband sicher erleichtert sein.
- Unterlässt man die Erhebung des PSA-Werts und die nachfolgende Abklärung des PSA-Befunds, dann trifft das doch die Männer mit einem Tumor! Sie sind doch das Ziel jeden Screenings, sie frühzeitig zu erkennen. Sie spielen in der Gesamtüberlegung nur eine Statistenrolle.
- Die Feststellung „Zwar nutzt das Screening einigen Männern, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder verzögert. Im Gegenzug müssen aber deutlich mehr Männer wegen Überdiagnosen und Übertherapie mit dauerhafter Inkontinenz und dauerhafter Impotenz rechnen, und das in relativ jungem Alter.“ rechnet die beiden Gruppen gegeneinander auf. Hier stimmt m. E. die ethische Grundeinstellung nicht!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Franz Karig

A.2.3 – Recker, Franz

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-01

Titel: Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof.Dr.med.Franz Recker
Urologische Klinik
Kantonsspital Aarau
CH 5000 Aarau
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:
<input checked="" type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>z. B. 3.4 (S.16)</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p>  <p>~WRL2349.tmp (3) (2) (2) (3) (2) (3).doc</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>  <p>IQWIG 30.1.2020.pptx</p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung des Prostatakarzinom Screening mittels PSA Test erstellt (20.12.2019)

Es wurde festgestellt,

- a) dass bezüglich Gesamtmortalität kein Anhalt für Nutzen oder Schaden besteht
- b) Die Prostatakarzinomspezifische Mortalität (PCM) für einen PSA < 4ng/ml ein Hinweis für einen Nutzen besteht
- c) Für andere Gruppen >4.0 ng/ml ergibt sich kein Anhalt für einen Nutzen
- d) Für den Endpunkt Metastase ergibt sich ein Benefit des PSA Screenings
- e) Für den Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und falsch negativen Screening Befunden ergab sich kein Anhalt für Nutzen oder Schaden (fehlende Datenlage)
- f) Es ergeben sich Belege für Schäden bei überdiagnostizierten Männern
Das PSA Screening schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt.

Es handelt sich um eine Analyse, die auf Studien beruht, bei deren Beurteilung die Reviewer die Innenansicht der Studien mit ihrer spezifischen Qualität der Datenentstehung und -Eingabe nicht zur Analyse herangezogen haben. Es entstehen gravierende Fehlschlüsse. So wird z.B. eine v.a. durch digital rektale Palpation entstandene Studie dem PSA Screening zugeordnet. Das Ausmass des Nutzens wird wegen fehlender Berücksichtigung der realen Datenqualität der Studien unterbewertet und ein irreführender PSA Wert <4.0ng/ml als einziger Nutzen Cut off beschrieben. Auf der Schadenseite wird eine fehlende Datenlage bemängelt, die aber u.a. in Quality adjusted Life years gained (QALYs) vorliegt. Die Morbidität der Natural History ohne Früherkennung bleibt unberücksichtigt.

Es wird zudem die aktuelle Literatur der letzten Jahre zur Verbesserung des intelligenten PSA „Finetuning“, das u.a. aus den Erfahrungen der verschiedenen ERSPC Studienanordnungen und deren Durchführungen entwickelt wurde, nicht wahrgenommen. Die IQWiG zieht bedauerlicherweise die validierten state of the art Risiko-Kalkulatoren zur Reduktion von Überdiagnosen (30-40%) und Übertherapien (50%) nicht in die Betrachtungen mit ein. Die Active Surveillance wird in Ihrem Ausmass nicht erfasst und dadurch die Schadenseite überbetont. Mögliche Nebenwirkungen der Therapien werden nicht im Detail betrachtet und oberflächlich als nicht behandelbar bzw. dauerhaft schädigend eingestuft. Die Entwicklung der Kernspintomographie und Gensequenzierung wird nicht berücksichtigt. Im Jahr 2020 ist man in der Lage, das „Window of opportunity“ für denjenigen bereit zu stellen, der ein kritisches „informed decision making“ durchlaufen hat.

Die IQWiG hat eine fehlerhafte Analyse ohne Hintergrund Evaluierung mit gravierenden Fehlbeurteilungen erstellt und erfasst die Realität 2019/2020 nicht. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitischer Entscheidungen leider ungeeignet.

Ad a: Die Gesamtmortalität darf als Kriterium für den Nutzen des PSA Screening nicht herangezogen werden, da die Powerkalkulationen der ERSPC und des PLCO Trials sich mit ihren Teilnehmer Zahlen auf die karzinomspezifische Mortalität bezogen Die zu evaluierende These lautete: Es besteht ein Prostata mortalitäts-Nutzen durch PSA Screening. Um aber bei dem geringen Mortalitäts Anteil von 3-4% des Prostatakarzinoms an der Gesamtsterblichkeit des Mannes eine Veränderung zu sehen, hätten über eine Mio. Männer randomisiert werden müssen. Dies ist nur über Versorgungsstudien möglich. Es darf folglich nicht ein: Gesamtmortalitäts-Nutzen „ja oder nein“ thematisiert werden. Tabelle 18 und Abb.3 haben diesbezüglich keinen Stellenwert. Es sollte klar gesagt werden, dass zu dieser Fragestellung eine andere Versuchsanordnung notwendig gewesen wäre. (Dubben H.H. Lancet Oncol 2009 10:294-8)

Ad b/c

In der Analyse zur Prostata Karzinom Spezifischen Mortalität (PCM) bezüglich PSA Nutzen werden die Studien von

- a)Stockholm
- b)Quebec
- c)PLCO
- d)ERSPC herangezogen

a) Die Stockholm Studie darf keinerlei Verwendung bei der Frage PSA Nutzen ja oder nein finden, da

1. von 2400 nur 1779 eingeladenen Männern einer Vorsorge zustimmten.
2. 62 der 65 Prostatakarzinome nicht PSA sondern über digitale rektale Palpation entdeckt wurden!
3. Nur 11 der 65 Karzinome überhaupt einer kurativen Therapie zugeführt wurden (keine Therapie Compliance!)

Dies fehlt in der Charakterisierung der Studienpopulationen (siehe Tabelle 13, 16, IQWiG,). Eine Verwendung in Tabelle 19 ist inadäquat.

Eine Einbeziehung zur Beurteilung der Gesamtmortalität verbietet sich ausserdem aufgrund der o.g. Powerkalkulations Bedingungen. Warum Abb. 3 angefertigt wurde und auch noch die Stockholm Studie enthält, bleibt bei o.g. Hintergrund rätselhaft.

Ad b: Die Quebec Studie hat v.a. interne Fehler, die eine Aussage zum PSA Nutzen verunmöglichen.

1. An der Studie mit 31133 eingeladenen Männern haben nur 24% teilgenommen (Selection Bias?).
2. Sie wurde nicht als „Intention to screen“ ausgewertet.
3. Das Todesursachen Komitee arbeitete ohne Verblindung

Ad 3) Ohne die Verlaufsgeschichte des PLCO Trials ist seine Interpretation nicht möglich.

Die initiale Powerkalkulation von 37000 benötigten Männern im Screening Arm beruhte auf einer Compliance Rate von 100% in der Screening Gruppe und 0% Kontamination in der Kontrollgruppe bei einer Mortalitätsreduktion von 20%, was nie erfüllt wurde (Abb.1 Prorok P.C. et al).

Da die Teilnehmer den PSA Test selber zahlen mussten und die Family Physicians an der Entscheidung beteiligt waren, betrug die Compliance nur 85%. Von den auffälligen PSA Teilnehmern unterzogen sich nur 30-40% einer Biopsie, v.a. weil sie die Untersuchung selber zahlen mussten. Folglich waren die o.g. Power Bedingungen nicht erfüllt.

Zusätzlich war der Kontrollarm mit 40-52% PSA Messungen kontaminiert. (Prorok P.C. Controlled Clinical Trials 21,:273-309,2000)

→ Der PLCO Trial war wegen fehlender Power nicht in der Lage, einen Mortalitätsunterschied aufzudecken. Alleine schon der fehlende Stage shift der pathologischen Prostata Präparate zugunsten der Screening Gruppe hätte initial darauf aufmerksam machen müssen (Kwiatk. Recker Eur. Urol., Abb.4) Bedauerlicherweise wird dieses Hintergrundwissen nicht von der IQWiG erfasst und die Ergebnisse des PLCO Trials als „Nicht Nutzen“ für PSA Screening >4.0ng/ml herangezogen.

Leider wurden diese Fakten auch in der ersten NEJM Publikation, bei der keine PCM Reduktion im PLCO Trial beschrieben wurde, von den Autoren aus unerklärlichen Gründen nicht erwähnt. Shoag et al. ist es zu verdanken, die Kontamination von mindestens einem PSA Test bei 90 % der Kontrollgruppe im NEJM 2016 publiziert zu haben. Screening und Kontrollarm hatten in etwa gleich viele PSA Tests (Abb.3)!

Die Nichtberücksichtigung dieser Fakten suggeriert in Tabelle 19 fälschlicherweise einen „Nicht Nutzen“ des PSA Screenings. Die Verwendung der ebenfalls nicht aussagefähigen Stockholm Studie in dieser Tabelle ist nicht nachvollziehbar.

Berücksichtigt man im PLCO Trial die fehlende Compliance einerseits und Kontamination andererseits, dann zeigen Publikationen von Vickers und Tsodikov, dass die % Mortalitätsreduktion der des ERSPC Trials mit 25-32% vergleichbar ist (Abb.5).

Als Ergänzung sei erwähnt, dass die Isolierung der Compliance- und Kontaminations Failures, in Rotterdam eine PCM Reduktion von RR von 51% führt (Abb.6).

Die Ergebnisse der ERSPC sind einerseits aus statistischen Power Gründen für die Core Age Gruppe gesamthaft zusammen gefasst worden mit Teilnahme aller Zentren bis auf Frankreich. Die Anzahl von ca. 200000 sollte Probleme im Screening Arm wie: Compliance Verlust bei den PSA Testen, bei den Biopsien oder bei nicht durchgeführter Therapien plus den first pass Effekten und der Verification Bias kompensieren, andererseits trotz erwarteter Kontamination des Kontrollarmes eine genügende Power für die Nutzen These ermöglichen.

Die von der IQWiG durchgeführten oberflächlichen Subgruppenanalyse bedürfen einer vertieften Innenansicht für das jeweilige Zentrum in Bezug auf die spezielle Studienbedingungen, Landeseigenem Verhalten der Hausärzte und der Teilnehmer Compliance bezüglich ihres Beitrages an den Untersuchungen. Zudem müssen Schlussfolgerungen mit Vorsicht aufgrund der fehlenden Power getroffen werden. Die „Absenz der Signifikanz bedeutet nicht die Signifikanz der Absenz“!

Die Aussage des IQWiG bezüglich eines fehlenden Nutzens bei PSA >4ng/ml ist eine Falschaussage.

Sie beruht insbesondere auf dem PLCO (s.o.) und dem Finnischen ERSPC Arm, die einen Cutoff von PSA 4ng/ml hatte. Die hohe Kontamination der finnischen Kontrollgruppe zusammen mit fehlender Compliance im Screening verunmöglichte einen Nutzen Beweis. In Tbl. 16 beschreibt das IQWiG, dass keine Angaben zu den PSA Testen der Kontrollgruppe gemacht werden können. Sie übersieht dabei jedoch die Publikation von Kilpelänene T.J. Med.Screen 2011;18. Dort wird gezeigt, dass 18% der Finnischen Hausärzte systematisch, 70% gelegentlich PSA Bestimmungen bei den Kontrollen durchgeführt hatten (Abb.7). Er dokumentiert als Folge dessen in der Kontrollgruppe! von 48604 eine PC Mortalitätsreduktion im Vergleich zur erwarteten Mortalität anhand der letzten Jahre vor Screening (Abb.8) d.h. die finnische Studie konnte unter diesen Bedingungen der Kontamination gar keine Mortalitätsbenefit ergeben! Ein indirektes Zeichen war zudem die niedrigere PCM der Kontrollgruppe in Finnland mit nur 0.55% nach 12 Jahre im Vergleich zu NL mit 0.94% nach 12 Jahren (Abb.9) .

Die Erfassung der Entstehung der Daten und somit ihre Qualität ist unerlässlich, um die Ergebnisse einordnen zu können. PSA mit Cutoff 4.0 als „ohne Nutzen“ zu beschreiben ist umso mehr nicht haltbar, als umgekehrt auch noch die Compliance der Screening in Finnland Gruppe mangelhaft war. Es wurden nur 1.6 PSA Test pro eingeladenem Teilnehmer und nur 0.15 Biopsien pro eingeladenem Teilnehmer durchgeführt. Zum Vergleich sind in Abb. 9 die Zentren mit wesentlich besserer Compliance und eindeutiger P-CA Mortalitätsreduktion dargestellt (Abb.9, J. Hugosson EAU Mailand 2013): Die Anzahl der durchgeführten PSA Teste pro eingeladenem Mann in NL oder SW (2.3 bzw 3.4) und die Anzahl Biopsien (0.47 bzw.0.48) lag wesentlich höher als in Finnland. Das Ausmass der Mortalitätsreduktion war nicht vom PSA Einstiegs Cutoff <4.0 ng/ml oder >4.0ng/ml sondern v.a. von der PSA Teilnahme, der Biopsy Compliance bzw. der Screening Häufigkeit abhängig (Abschnitt 4.5.2. IQWiG unzutreffend).

Ausserdem findet in der IQWiG bedauerlicherweise die Populations basierte Kohorten Studie von S. Carlson keine Erwähnung, auch wenn sie nicht den prospektiv randomisierten Kriterien entspricht (Abb.9). In ihr wird eine ungescreente Population (PSA nicht verfügbar) der Malmö Region retrospektiv im Krebsregister 17 Jahre beobachtet und im Nachhinein PSA aus initial genommenen Proben bestimmt. Der Vergleich mit der ERSPC Göteborg Kohorte dokumentiert einerseits erwartungsgemäss eine mehr als doppelt so hohe P CA Inzidenz in Göteborg (15% vs. 6.3%), dafür

aber einen Rückgang der Metastasierung von 1.2 auf 0.5% und Tod am P-Ca von 0.8% auf 0.2% als Effektivitätsnachweis des PSA Screenings.

Ad e) Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Abschnitt 4.5.6. wird die Schadenseite des Screenings versucht zu quantifizieren ohne wiederum ins Detail zu gehen. Entgegen der Aussage fehlender Daten lt. IQWiG bezüglich der Schäden/Nebenwirkungen haben Heijnsdick et al im NEJM die gewonnene Lebensqualität (Quality adjusted Life years gained, QALYs) ausführlich beschrieben unter Berücksichtigung aller Schritte des diagnostischen Screenings (Überdiagnostik), der Therapien (Übertherapie) und Nebenwirkungen etc.. Pro 1000 eingeladene Teilnehmer resultieren schlussendlich 73 QALYs = years in „complete“ health (Abb.10). Nach Abzug der Schaden Seite verbleiben 56 QALYs gained. Die Beeinflussung und weitere Optimierung der QALYs durch einzelne Parameter wurde in einer separaten Darstellung aufgelistet (Abb.11). Es sei nur nebenbei erwähnt, wie eine weitere Optimierung der QALYs zu erzielen ist. Sie wird im Cancer 2016 beschrieben (Abb.12 S. Carlsson) durch: high volume Zentren, Verzicht auf Screening bei älteren Männern und noch häufigeren Einsatz der Active surveillance liesse sich eine QALYs von 74 (+18) erzielen. Bezieht man im Miscan Modell (NEJM) die Number necessary to invite (NNI) und number necessary to diagnose (NND) auf die verbleibende Lebenszeit der Patienten, so resultiert für die ERSPC gesamthaft eine NNI bzw. NND von nur 98 bzw 4 to save one life. Für die Göteborg Studie nur 53 bzw. 2 (Abb.13). Zu beachten ist ausserdem, dass sich pro Jahr die Lebenserwartung weiter um 1-2 Monate verlängern wird. D.h. die Bedeutung des Prostatakarzinoms wird kontinuierlich zunehmen.

Unerwähnt bleibt bei der IQWiG auch die Morbität der Natural History des Krankheitsverlaufes (4-8% der Männer) ohne Früherkennung, die mit obstruktiven und irritativen Miktionsproblemen, Inkontinenz, Impotenz, Kastration und sekundären kardialen Schäden, Strahlentherapien etc. verbunden ist.

Die Heijnsdick Arbeit berücksichtigt noch nicht die Erkenntnisse der letzten Jahre, dass PSA ein ausgezeichneter Marker für die Langzeitentwicklung eines Prostatakarzinoms ist und dadurch die NNI und ihre Folgeuntersuchungen deutlich reduziert werden können (Abb.14, retrospektiv, Vickers et al.). Männer im obersten Bereich der PSA Percentile (>2.4ng/ml) im Alter von 51-55 Jahren tragen zu über 50% der Langzeit P-CA Toten bei, wohin gegen Männer mit <1.0 PSA nur eine Wahrscheinlichkeit von 0.9% haben, am P-Ca zu sterben (Abb.14). Auch prospektiv liess sich in der ERSPC zeigen, dass Männer mit PSA <1.0ng/ml (immerhin 50%), 12 Jahre praktisch karzinomfrei sind (Abb.15,16,17,18) D.h. Es können neu frühzeitig kleine Risikogruppen definiert werden, die einer intensiveren Beobachtung zugeführt werden können, während der Grossteil der Männer sich in verlängerten Kontrollintervallen (4-6 Jahre) untersuchen lassen können (Abb.17,18 Randazzo et al, Buf et al.).

Zur Verbesserung des Nutzens stehen ausserdem validierte Risikokalkulatoren aufgrund der ERSPC Auswertungen zur Verfügung, die ca. 30% -40% der Biopsien bei PSA Erhöhungen zu sparen (Abb.19) und Patienten mit Tumorbefunden in die Active Surveillance Therapie einzuteilen (SWOP).

Die IQWiG hat eine fehlerhafte Analyse ohne Hintergrund Evaluierung mit gravierenden Fehlbeurteilungen erstellt und erfasst die Realität 2019/2020 nicht. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitischer Entscheidungen leider ungeeignet. Ein Mann im Risikoalter, der sich bewusst einer Vorsorgeuntersuchung unterzieht, hat eine äusserst hohe (beinahe komplette Compliance) zum PSA Test und den Folgeuntersuchungen/Therapien. Ihm IQWiG Zusammenfassungen aus Studien mit unzureichender Zusammenfassung ohne Berücksichtigung mangelhaften Hinterfründe (Compliance/Kontamination etc. Problematik) vorzulegen, wird der individuellen realen Situation nicht gerecht.

Real Rate of Compliance/Contamination

(n=37000) PLCOI

Table 6 Percent Mortality Reduction Required When Compliance Is 100% in Both Groups, Based on a Mortality Reduction of 20% in the Presence of Noncompliance, as a Function of P_S and P_C

Compliance in the Control Group (P_C)	Compliance in the Screened Group (P_S)					
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
0.5	—	100	67	50	40	33
0.6	90	71	53	42	34	29
0.7	77	56	45	36	30	26
0.8	59	45	37	31	27	24
0.9	48	39	32	28	24	22
1.0	40	33	29	25	22	20

Compliance reality PSA 85% → only 30-40% got biopsy!

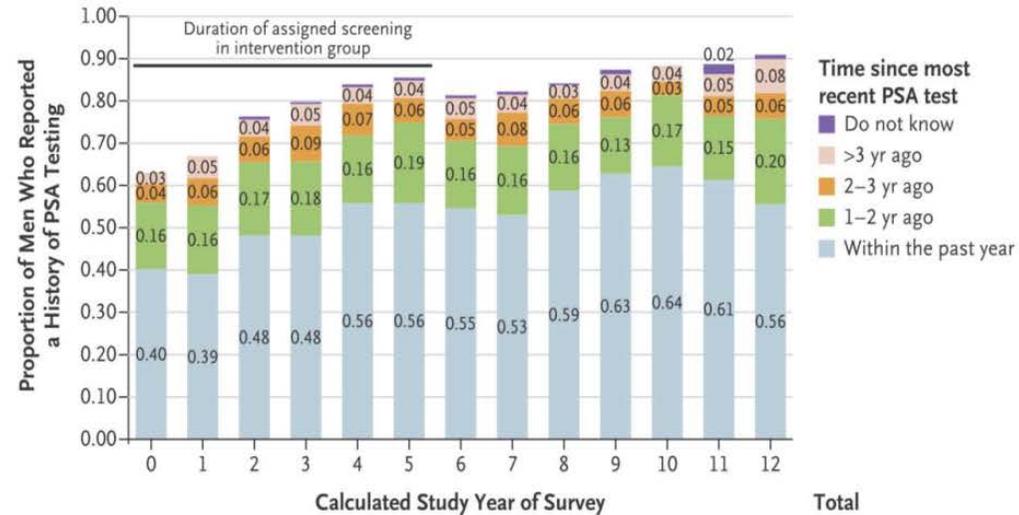
(Self payment, individual decision together with family physician)

Contamination reality PSA 40-52%, DRE 41%-46%

→ Claims not fulfilled, no communication in NEJM Paper

Prorok P.C. Controlled Clinical Trials 21:273-309,2000

Reevaluating PSA Testing in the PLCO Trial



- 90% of control group had at least one PSA test

New statement:

→ opportunistic as good as organized screening!

Prorok JNCI 2013

.....already in 2012

The contamination lack of screening benefit in PLCO was very early unmasked by.....

missing an expected pathological stage shift in RP specimen from the control to the screening group

Eur Urol. M. Kwiatkowski/F. Recker 2012

Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials

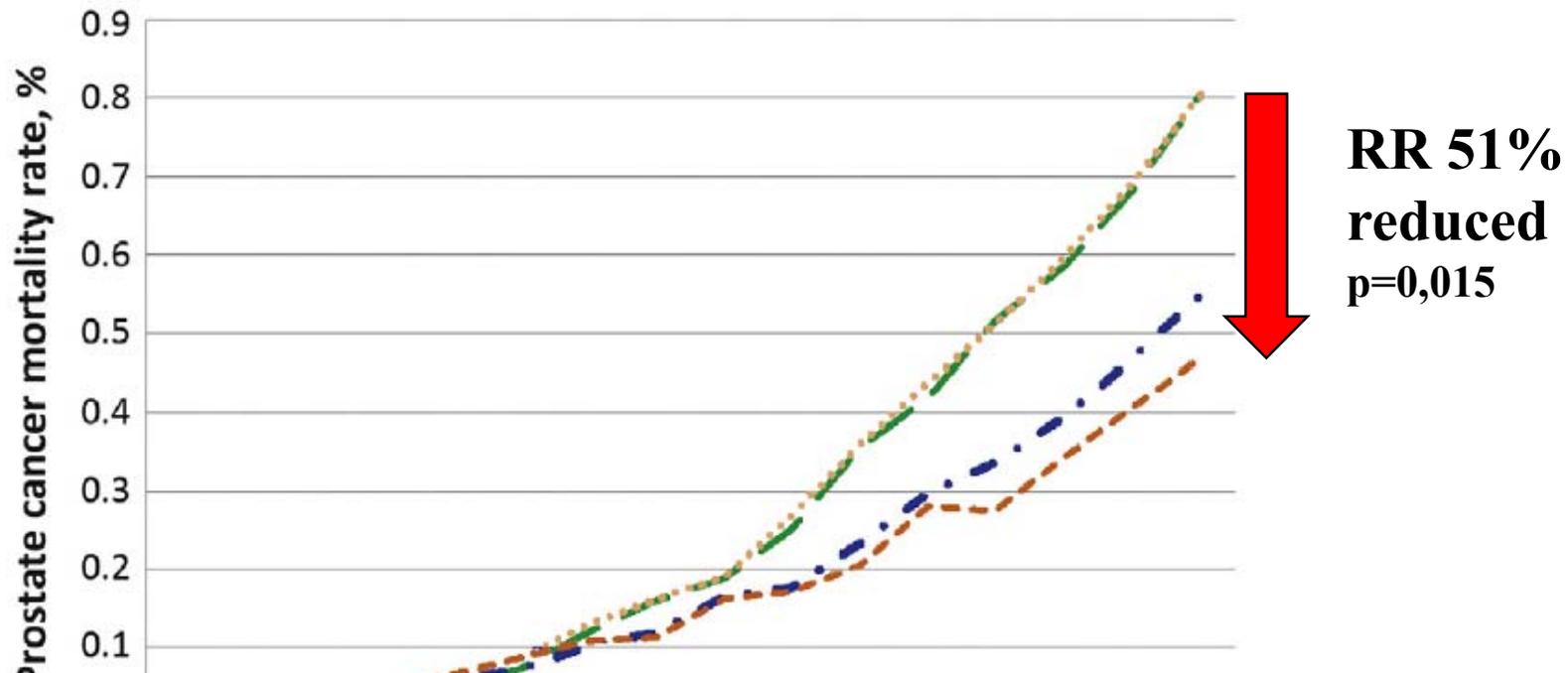
	Mortality reduction 11 years FU	
	Screening	No Screening
ERSPC	25-30 % <i>(first pass effect)</i> ↓	0
PCLO	27-32 % <i>(due to prescreening)</i> ↑	0

***No longer the question whether screening makes sense
But: → HOW TO SCREEN***

Tsodikov et al.; Annals of Internal Medicine 2017
Vickers A., Annals of Internal Medicine 2017

ERSPC-Study Rotterdam 13 years

Non-compliance and contamination
n = 34833



Absolute reduction 3,4 deaths / 1000 Männer

— Control arm, ITS - - - Screening arm, ITS
..... Control arm, after correction - - - Screening arm, after correction

Bockhorst et al. 20



Observed and expected mortality in the Swedish and Finnish study

DOI:10.1093/aje/kws111 | Journal of the National Cancer Institute Advance Access published March 14, 2013
 For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

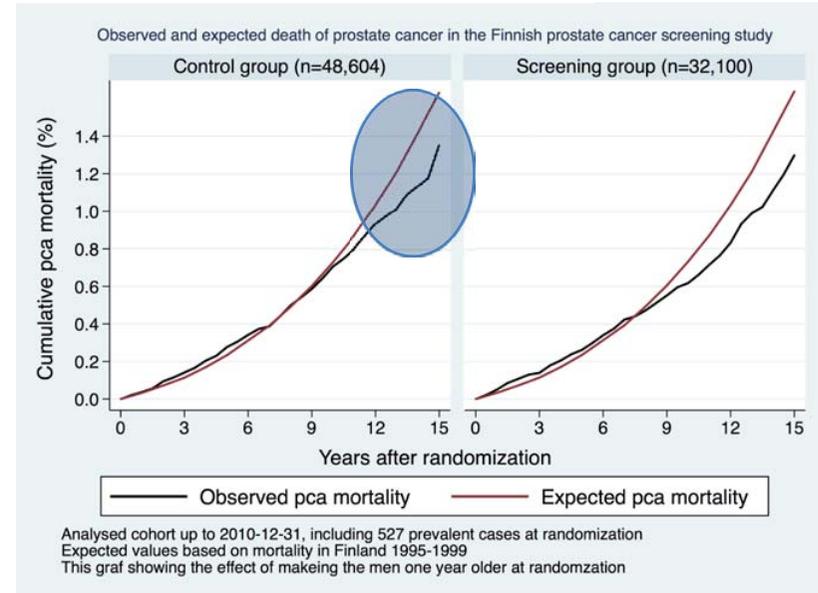
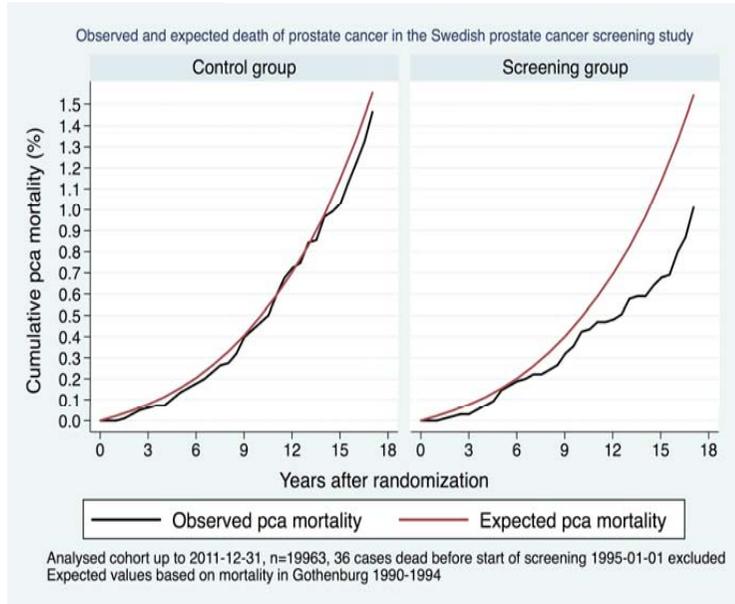
ARTICLE

Prostate Cancer Mortality in the Finnish Randomized Screening Trial

Tuomas P. Kilpeläinen, Teuvo L. Tammela, Nea Malli, Matti Hakama, Henrikki Santti, Liisa Mänttinen, Ulf-Håkan Stenman, Paula Kujala, Anssi Auvinen

Manuscript received August 23, 2012; revised January 17, 2013; accepted January 18, 2013.

Correspondence to: Tuomas P. Kilpeläinen, MD, Department of Urology, University of Tampere and Tampere University Hospital, Box 2000, FI-33521 Tampere, Finland (e-mail: tuomas.kilpelainen@utu.fi).



The difference between Sweden and Finland in PC mortality reduction is due to

1. Higher PC mortality in the Finnish screening arm compared to Sweden
2. Lower than expected mortality in the control arm in Finland

P.s. in 1999 18% of finish physicians screened systematically
 70% used PSA screening occasionally

J.Hugosson EAU Milan 2013

(Kilpeläinen TP J.Med.Screen 2011;18(1))

Characteristics of the 3 largest centers in ERSPC

Center	Age at entry	Stop age	PSA cutoff	Screen interval	Median FU	Duration of screening (median)	PSA tests/invited man	Biopsies/invited men (% biopsied)	Number of PC deaths in controls	PC mortality reduction (attendees)
Netherlands (n=17,443)	55-69	74	3+ DRE first round	4	12.8 ys	8-16(8) years	2.29	0.48 (35.7 %)	188 (all men) (0.94%)	0.68 (0.67)
Sweden (n=9,952)	50-65	69	2.5	2	16 ys	6-20 (10) years	3.46	0.47 (24.3%)	98 (0.98%)	0.61 (0.44)
Finland (n=31,970)	55, 59, 63 and 67	71	4+ FT ratio if PSA 3-4	4	12 ys	8-12(8) years	1.60	0.15 (13.7 %)	266 (0.55%)	0.85 (0.66)



Platinum Priority – Prostate Cancer

Editorial by Roman Gulati and Ruth Etzioni on pp. 53–54 of this issue

Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study

Sigrid Carlsson^{a,b,c}, Melissa Assel^b, David Ulmert^{d,e}, Axel Gerdtsson^e, Jonas Hugosson^{c,f},
Andrew Vickers^{b,*}, Hans Lilja^{e,g,h,*}

^a Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ^b Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ^c Department of Urology, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy at University of Göteborg, Sweden; ^d Molecular Pharmacology and Chemistry Program, Sloan Kettering Institute, New York, NY, USA; ^e Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; ^f Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden; ^g Departments of Laboratory Medicine, Surgery (Urology Service) and Medicine (Genitourinary Oncology), Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ^h Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

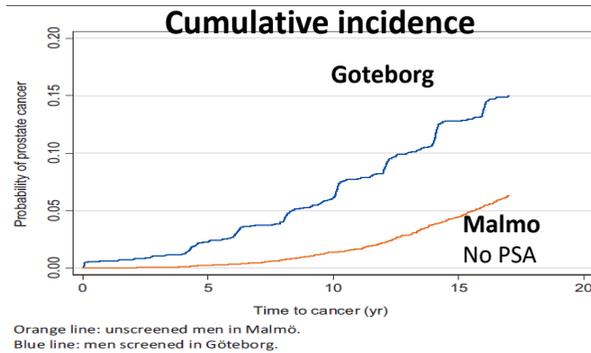


Fig. 1 – Cumulative risk of prostate cancer diagnosis.

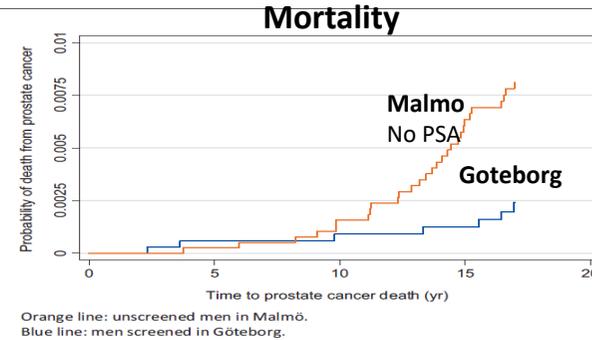


Fig. 3 – Cumulative risk of prostate cancer death.

**71% relative risk
reduction NNI 176,
NND16**

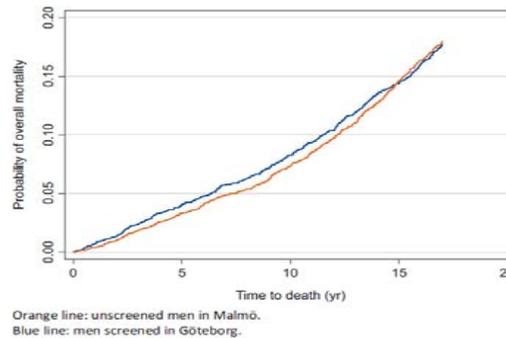


Fig. 4 – Cumulative risk of overall mortality.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2012

VOL. 367 NO. 7

Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening

Eveline A.M. Heijnsdijk, Ph.D., Elisabeth M. Wever, M.Sc., Anssi Auvinen, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D., Maciej Kwiatkowski, M.D., Arnaud Villers, M.D., Alvaro Páez, M.D., Sue M. Moss, Ph.D., Marco Zappa, M.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D., Tuukka Mäkinen, M.D., Signid Carlsson, M.D., Ida J. Korfage, Ph.D., Marie-Louise Essink-Bat, Ph.D., Suzie J. Otto, Ph.D., Gerrit Draisma, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Fritz H. Schröder, M.D., and Harry J. de Koning, M.D.

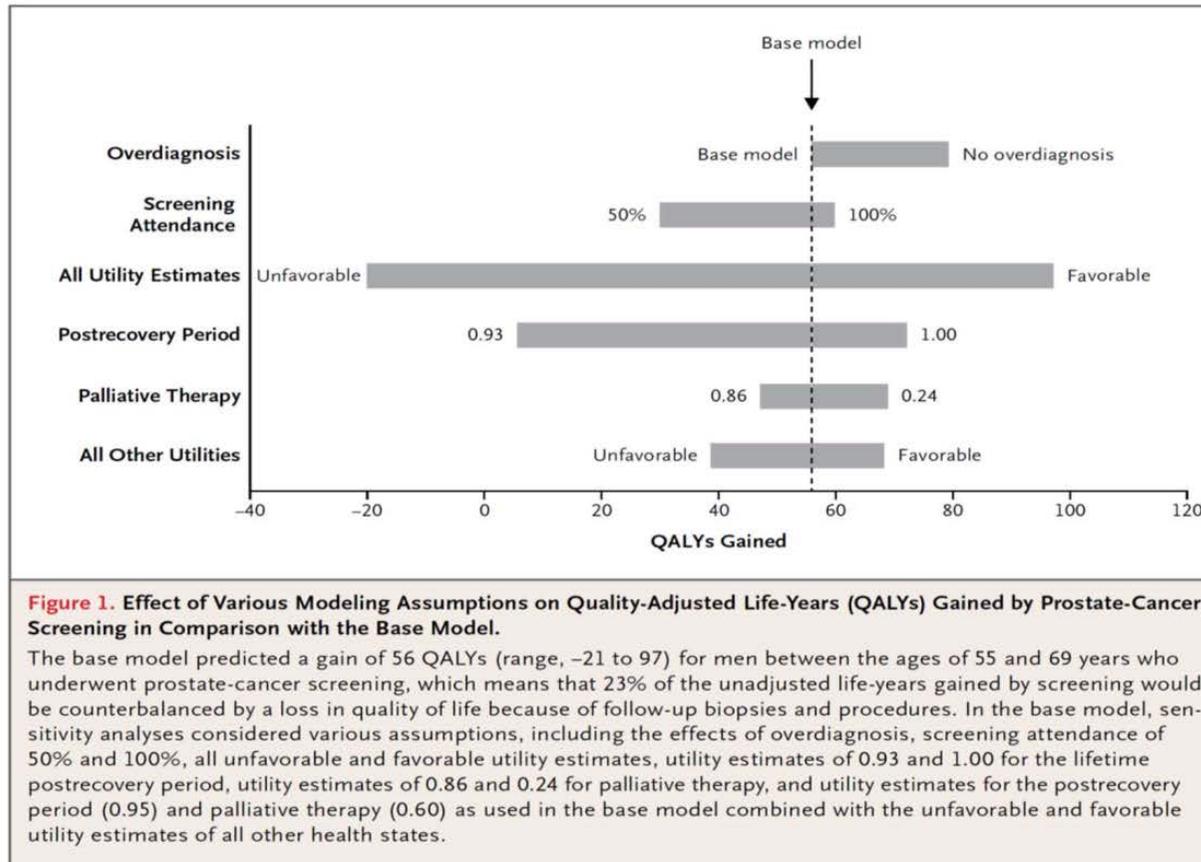
1000 men in PSA based Screening programm win:

**→73 QALYs = years in „complete health“
(9 deaths less, 14 pall. therapies less)**

minus:	unnecessary biopsies	247
	overdiagnostic	45%
	Incontinenc	6-10%
	Erect. Dysf.	83%

→56 QALYs (CI= - 21 und +97)

Einfluss verschiedener Kriterien auf die Anzahl der gewonnenen QALYs im PSA Screening



Eveline Heijnsdijk N Engl J Med 367;7 595, 2012

Estimating the Harms and Benefits of Prostate Cancer Screening as Used in Common Practice Versus Recommended Good Practice: A Microsimulation Screening Analysis

Sigrid V. Carlsson, MD, PhD, MPH^{1,2,3}; Tiago M. de Carvalho, PhD Student⁴; Monique J. Roobol, PhD⁵; Jonas Hugosson, MD, PhD^{3,6}; Anssi Auvinen, MD, PhD⁷; Maciej Kwiatkowski, MD^{8,9}; Arnauld Villers, MD¹⁰; Marco Zappa, MD¹¹; Vera Nelen, MD¹²; Alvaro Páez, MD¹³; James A. Eastham, MD¹⁴; Hans Lilja, MD, PhD^{14,15,16,17,18}; Harry J. de Koning, MD, PhD⁴; Andrew J. Vickers, PhD²; and Eveline A. M. Heijnsdijk, PhD⁴

Cancer 2016

Quality adjusted Life Years gained (QALYs)

Estimating Net Benefit of PSA Screening/Carlsson et al

TABLE 4. Quality-Adjusted Life-Years Gained/Lost By Different Aspects of Practice

Parameter	Recommended Good Practice		Common Practice	
	Aspect of Practice	QALYs ^a	Aspect of Practice	QALYs ^a
1. Age for screening	Limit screening in older men	Same as base model, 56.0	Widespread screening of older men	34.2 (-21.8)
2. Biopsy criteria	Restrictive biopsy criteria	57.2 (+1.2)	Restrictive biopsy criteria	57.2 (+1.2)
3. AS	AS for most low-risk cancers	73.2 (+17.2)	Little use of AS	49.1 (-6.9)
4. Regionalization	Most treatment at high-volume centers	59.3 (+3.3)	Much treatment at low-volume centers	Same as base model, 56.0
Total	All 4 of the above factors	74.0 (+18.0)	All four of the above factors	19.0 (-37.0)

Abbreviations: AS, active surveillance; QALYs, quality-adjusted life-years.

^a Numbers in parentheses indicate the incremental/decremental effect on QALYs compared with the base model's 56.0 QALYs gained.

Yrs: 55-69 vs. 55-90

AS: 90% vs. 9.2%

Einfluss der restlichen Lebensdauer auf die NNI, NND und NNT anhand des MISCAN Modells

Um einen Todesfall zu verhindern, werden...	11 Jahre ERSPC	ERSPC (extrapoliert <u>auf Lebensdauer</u>)	14 Jahre Göteborg	Göteborg (<u>extrapoliert auf Lebensdauer</u>)
Alter	61 Jahre (median)	61 Jahre (median)	56 Jahre (median)	61 Jahre (median)
NNInvite	1'055	98	293	53
NNDiagnose	37	5	12	3
NNT (wenn 20%-30% AS)	30	4	8	2

Je länger die Nachbeobachtung,
desto niedriger die NNI, NND und NNT



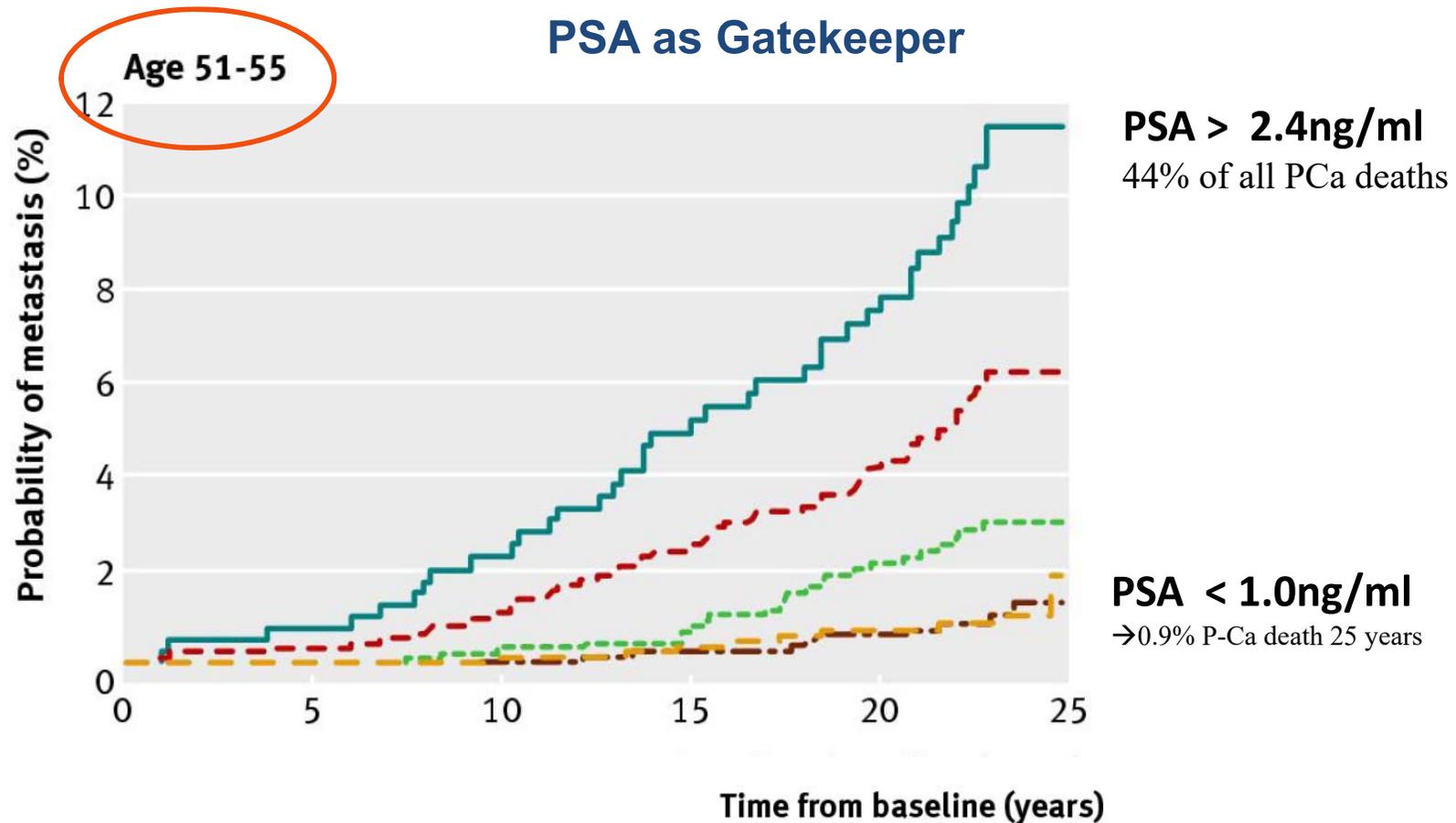
Heijnsdijk et al. NEJM 367:2012; 595

RESEARCH

Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study

OPEN ACCESS

Andrew J Vickers *attending*¹, David Ulmert *research fellow*^{2,3}, Daniel D Sjöberg *research biostatistician*¹, Caroline J Bennette *PhD student*⁴, Thomas Björk *associate professor*³, Axel Gerdtsen *resident*⁵, Jonas Manjer *associate professor*⁵, Peter M Nilsson *professor*⁶, Anders Dahlin *data manager*⁷, Anders Bjartell *professor*³, Peter T Scardino *chair*², Hans Lilja *attending clinical chemist, professor*^{2,8,9,10,11}





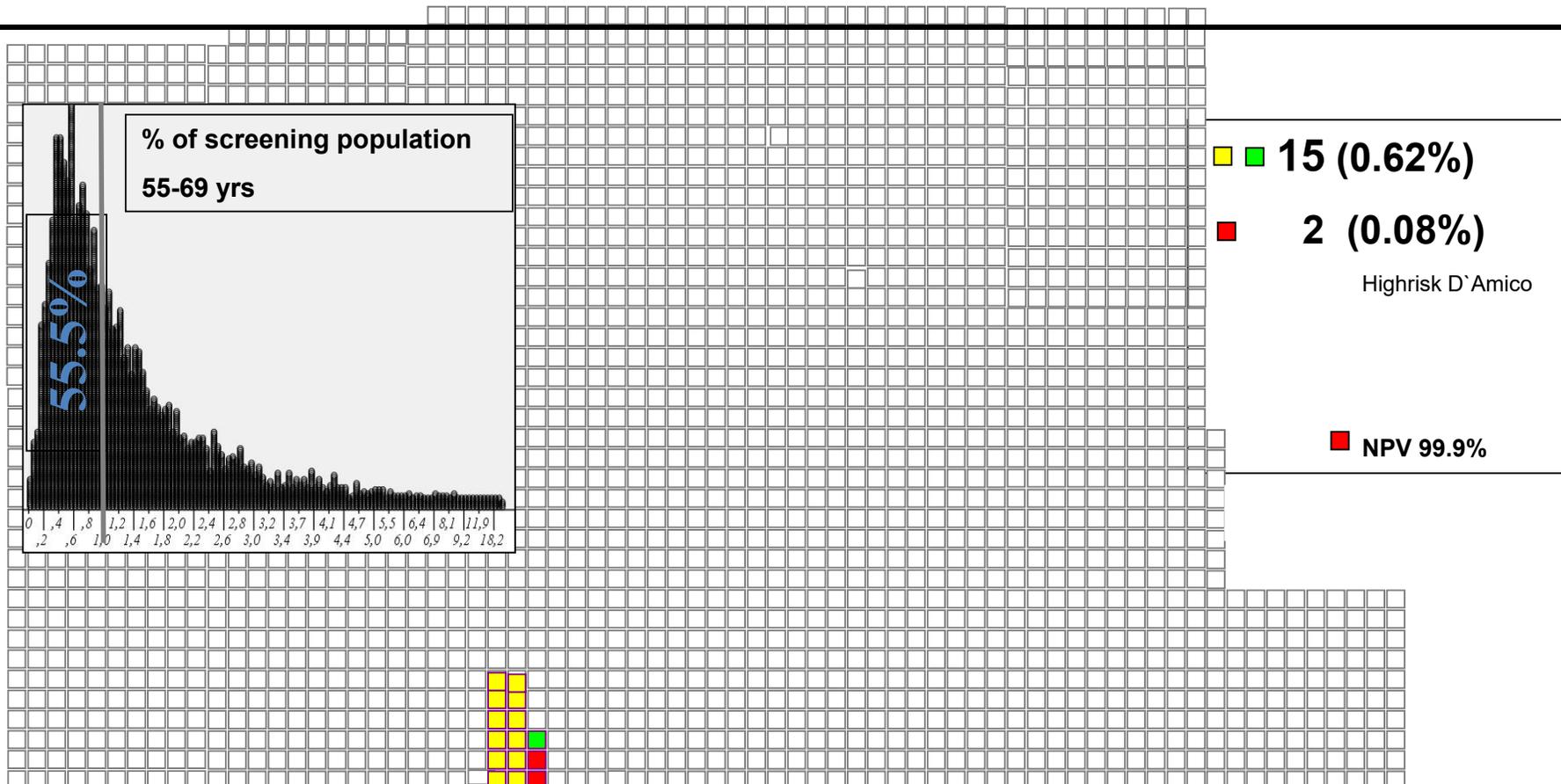
Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤ 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening

Marco Randazzo ^{a,*}, Josef Beatrice ^a, Andreas Huber ^b, Rainer Grobholz ^c, Lukas Manka ^d, Felix K. Chun ^e, Franz Recker ^a, Maciej Kwiatkowski ^{a,d}

^a Department of Urology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^b Department of Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^c Department of Pathology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^d Department of Urology, Academic Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany; ^e Department of Urology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Cumulative PCa-Incidence within 8 years, PSA < 1ng/ml (n=2416)





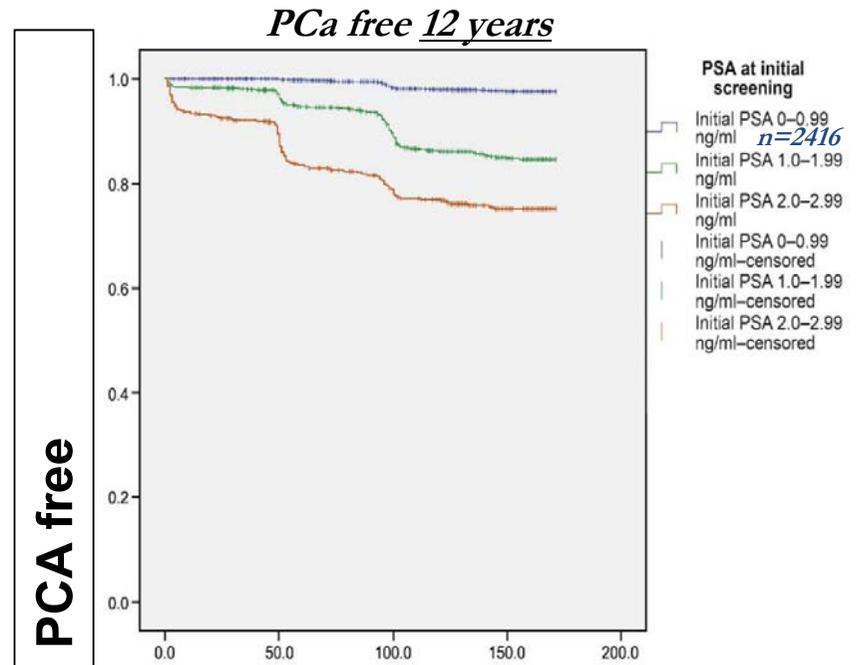
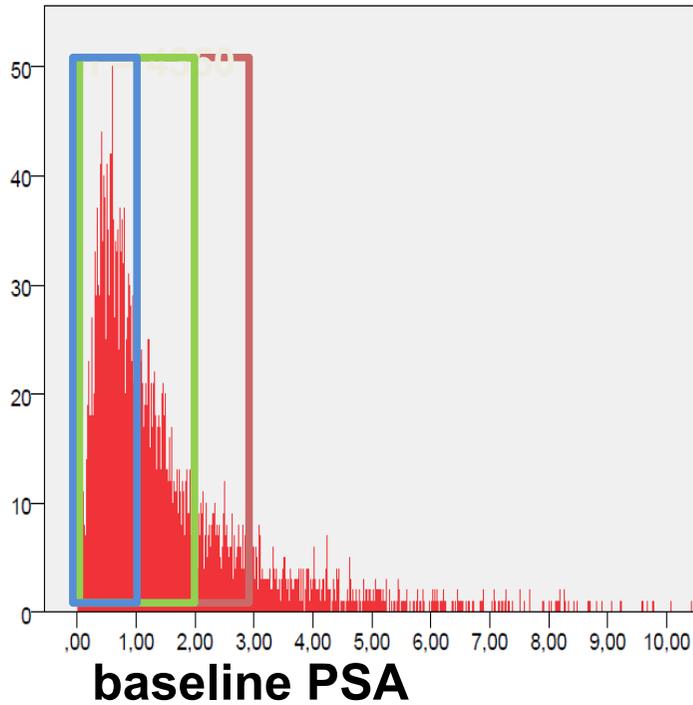
Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening

Marco Randazzo ^{a,*}, Josef Beatrice ^a, Andreas Huber ^b, Rainer Grobholz ^c, Lukas Manka ^d, Felix K. Chun ^e, Franz Recker ^a, Maciej Kwiatkowski ^{a,d}

^a Department of Urology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^b Department of Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^c Department of Pathology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ^d Department of Urology, Academic Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany; ^e Department of Urology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

55-69 years: Screening strategy: Intelligent screening → sparing expence → prolong intervals



Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial by Christopher J. Kemp and Stephen J. Freedland on pp. 500–508 of this issue
Prostate Cancer Incidence and Disease-Specific Survival of Men with Initial Prostate-Specific Antigen Less Than 3.0 ng/ml Who Are Participating in ERSPC Rotterdam
Meelan Bul ^{}, Pin J. van Leeuwen, Xiangye Zhu, Fritz H. Schröder, Monique J. Roobol*
Department of Urology, Erasmus MC, University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

PSA as Gatekeeper

Med. FU 11 years

Table 1 – Characteristics of the study population classified by prostate-specific antigen group

Characteristic	PSA (ng/ml)			Total study population
	<1.0	1.0–1.9	2.0–2.9	
Subjects, No. (%)	7126 (45.2)	6156 (39.1)	2476 (15.7)	15 758 (100)
Median age at initial PSA test, yr	61.2	62.8	64.3	62.3
Charlson score, No. (%)				
0	5189 (72.8)	4579 (74.4)	1820 (73.5)	11 588 (73.5)
1	1638 (23.0)	1319 (21.4)	545 (22.0)	3502 (22.2)
2	266 (3.7)	208 (3.4)	93 (3.8)	567 (3.6)
Unknown	33 (0.5)	50 (0.8)	18 (0.7)	101 (0.6)
PCa, No. (per 1000 LY)	129 (1.7)	415 (6.4)	371 (14.5)	915 (5.5)
Aggressive PCa [*] , No. (per 1000 LY)	27 (0.36)	61 (0.94)	50 (1.95)	138 (0.83)
Median age at diagnosis, yr	69.5	68.9	68.2	68.8
Median time to diagnosis, yr	8.3	8.1	4.2	7.1
Overall deaths, No. (per 1000 LY)	1560 (20.8)	1365 (21.1)	610 (23.8)	3535 (21.4)
PCa deaths, No. (per 1000 LY)	3 (0.04)	11 (0.17)	9 (0.35)	23 (0.14)

PSA = prostate-specific antigen; PCa = prostate cancer; LY = life years.
^{*} Defined as clinical stage \geq T2c, Gleason-score \geq 8, PSA >20 ng/ml, positive lymph nodes, or distant metastasis at diagnosis.

A Calculator for Prostate Cancer Risk 4 Years After an Initially Negative Screen: Findings from ERSPC Rotterdam

Monique J. Roobol^{a,1,*}, Xiaoye Zhu^{a,1}, Fritz H. Schröder^a, Geert J.L.H. van Leenders^b, Ron H. van Schaik^c, Chris H. Bangma^a, Ewout W. Steyerberg^d

^aDepartment of Urology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; ^bDepartment of Pathology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; ^cDepartment of Clinical Chemistry, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; ^dDepartment of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands



Platinum Priority – Prostate Cancer
 Editorial by XXX on pp. x-y of this issue

A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤ 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening

Marco Randazzo^{1,2}, Josef Beatrice³, Andreas Huber^{2,3}, Rainer Grobholz⁴, Lukas Manka⁴, Felix K. Chun⁵, Franz Recker⁶, Maciej Kwiatkowski^{1,2,4}

¹Department of Urology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ²Department of Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ³Department of Pathology, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland; ⁴Department of Urology, Academic Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany; ⁵Department of Urology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

2b) Calculators prolong risk adapted follow up intervals

Rotterdam

Future Risk Calculator*

Time = 0 (Now) Time = 4 (4 years later)

Age (years) 60 Probability of NO Prostate Cancer: 97.3%

PSA (ng/ml) 3 Probability of potential LOW RISK Prostate Cancer: 2.1%

DRE Abnormal Normal Probability of potential AGGRESSIVE Prostate Cancer²: 0.7%

Family history* Yes No

DRE volume class (cc) 40

Previous neg. biopsy Yes No

Calculate

* Has your father or brother has prostate cancer?

* Future risk implies 4 years after assessment of predictors and is based on a screening algorithm using a lateral sextant biopsy indication based on a PSA ≥ 3.0 ng/ml cut-off

² A prostate cancer with a clinical stage $> T2b$ or Gleason score ≥ 7 or PSA > 10.0 ng/ml

Select Risk Calculator:

Your Risk Calculators (for non-medical people)

1 2

Risk Calculators for medical use only

3 3 + DRE 4 4 + DRE 5

6

Risk Calculator 6

Predicting cancer in the future

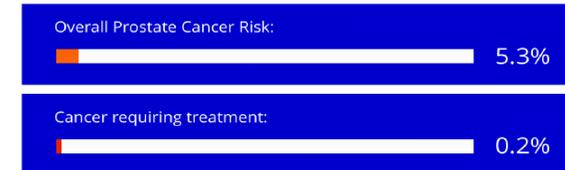
This prototype looks at a man's future risk over a four year period - a promising tool in reducing uncertainty, unnecessary testing, and overdiagnosis with regard to prostate cancer. This individualized multivariate model includes age, prostate-specific antigen, digital rectal examination, family history, prostate volume, and previous biopsy status.

Swiss

ProstateCheck 17.11.2017

Total PSA:	4,1	Family History:	NO
F/T PSA Ratio:	33	DRE:	NON-SUSPICIOUS
Age:	65	P-Volume:	83

Your current risk



What does this mean?

Your overall prostate cancer risk describes the probability to find prostate cancer cells in biopsies. It is important to mention, that not every type of cancer cells must be necessarily treated. According to the Swiss ERSPC data you have the above mentioned risk.

Above 11.0% further diagnostic procedures (i.e. prostate biopsy) should be discussed with your urologist.

Above 20% risk further investigations should be considered as urgent.

Your risk of having a cancer clearly requiring treatment describes the probability to find aggressive prostate cancer cells in biopsies.

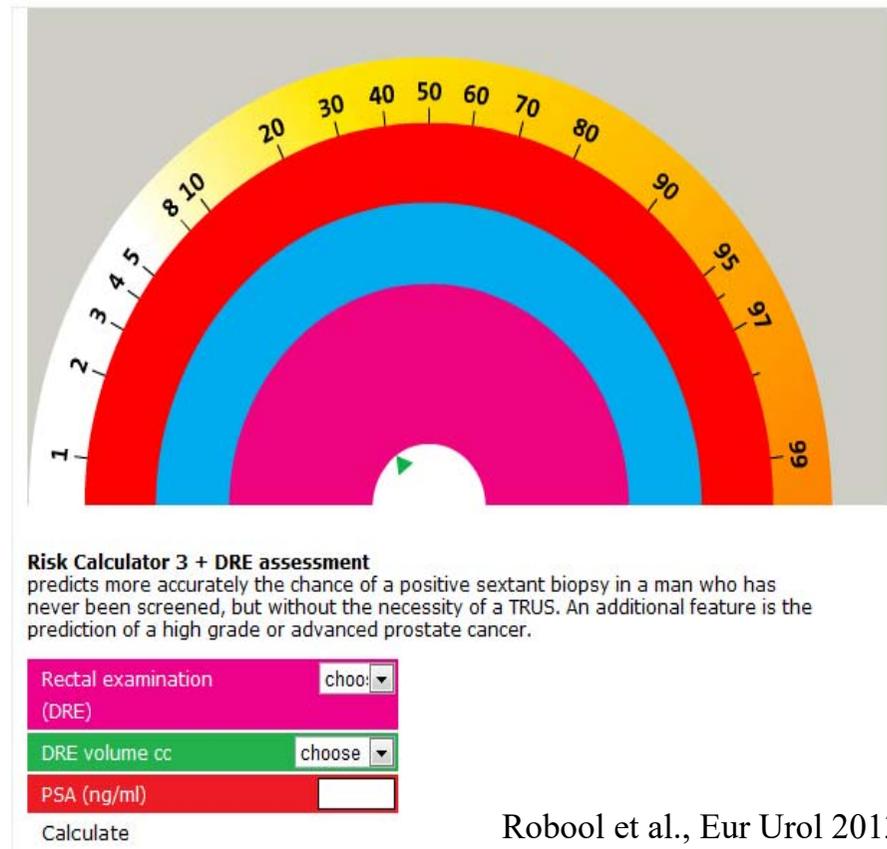
For further information
<http://www.prostatakrebs.ch/home/intro/default.asp?userlang=en>
www.prostatazentrum.ch



app-installer.net/PSA

Randazzo et al.; Eur. Urol 2014

ERSPC Rotterdam Risk-calculator PSA > 3,0 ng/ml



Robool et al., Eur Urol 2013

Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial

Rebecka Arnsrud Godtman^{a,*}, Erik Holmberg^b, Hans Lilja^{c,d,e}, Johan Stranne^f, Jonas Hugosson^a

EUROPEAN UROLOGY 68 (2015) 354–360

Organized is superior to opportunistic screening!

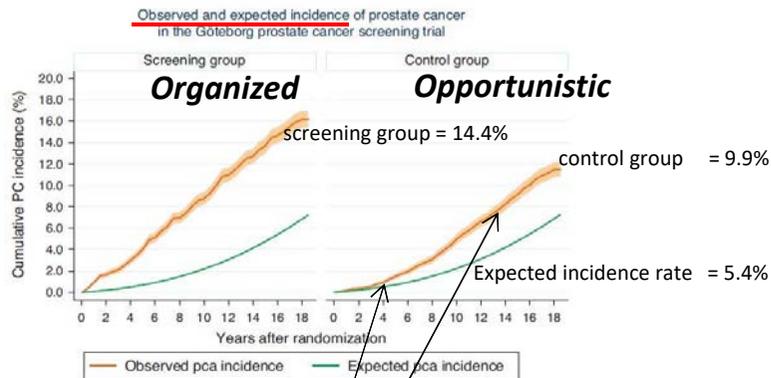
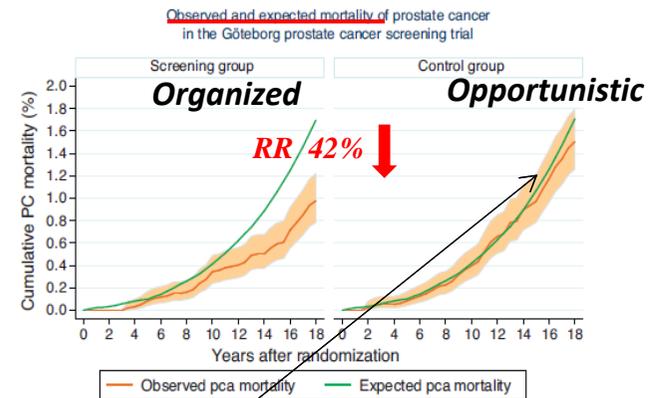


Fig. 2 – Observed and expected prostate cancer incidence analyzed up to December 31, 2012 (n = 19 899). Expected values are based on incidence in Gothenburg 1990–1994. The shaded area denotes the 95% confidence interval. PC = prostate cancer.

Opportunistic screening
→ Delayed onset, irregular tests



Opportunistic screening
→ Overdiagnosis
→ minimal effect on mortality