Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S19-02
Version: 1.0
Stand: 30.06.2020

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
18.07.2019

Interne Auftragsnummer
S19-02

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

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

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Computertomografie, Lungentumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Tomography – X-Ray Computed, Lung Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf Lungenkrebs mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Low-Dose-CT) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening

bei Personen mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko aufgrund von derzeitigem oder ehemaligem starken Tabakkonsum hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Ein Einfluss des Lungenkrebsscreenings mittel Low-Dose-CT auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu keinem Screening ist nicht belegt. Für die lungenkrebsspezifische Mortalität liegt ein Hinweis auf einen Nutzen für das Low-Dose-CT-Screening vor. Da die jeweiligen Schätzer für den absoluten Effekt in einer ähnlichen Größenordnung liegen, erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass das Screening auch einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität hat. Es ergibt sich daher in der gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Teilendpunkte für den Endpunkt Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings.

Das Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT kann jedoch unerwünschte Ereignisse verursachen (Anhaltspunkt für Schaden) und führt über falsch-positive Screeningbefunde zu negativen Konsequenzen (Beleg für Schaden). Auch kommt es zu Überdiagnosen (Beleg für Schaden). Daten zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden wurden in den Studien nicht berichtet. Deren Einfluss auf die Nutzen-Schaden-Abwägung wird als gering eingeschätzt. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen nur Daten aus 1 Studie vor und für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.

Das Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT bewahrt schätzungsweise 6 von 1000 Personen (95 %-KI [2; 9]) innerhalb von etwa 9 Jahren davor, an einem Lungenkrebs zu versterben und kann möglicherweise für einen Teil dieser Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer die Lebenszeit verlängern im Vergleich zu keinem Screening. Dem Nutzen hinsichtlich Mortalität steht vornehmlich der Schaden aus falsch-positiven Screeningbefunden und Überdiagnosen gegenüber. Aufgrund falsch-positiver Screeningbefunde kommt es bei wenigstens 1 von 1000 Personen, maximal aber bei 15 von 1000 Personen zu invasiven Prozeduren, die ohne das Screening nicht durchgeführt worden wären. Diese Prozeduren können Komplikationen wie beispielsweise das Auftreten eines Pneumothorax verursachen. Überdiagnosen sind als Schaden infolge der nicht erforderlichen Folgediagnostik und Therapie zu werten inklusive der daraus resultierenden Komplikationen. Das Überdiagnoserisiko liegt in

den Einzelstudien zwischen 0 und 22 pro 1000 zum Screening eingeladene Personen. Das Überdiagnoserisiko bei Vorliegen einer Lungenkrebsdiagnose liegt in den Einzelstudien zwischen 0 % und 63 %. Dies unterstreicht, wie wichtig es für ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis ist, mit optimalen Screeningstrategien das Überdiagnoserisiko gering zu halten.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebsscreenings den Schaden überwiegt.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kernaussage ... **iv**
Tabellenverzeichnis ... **x**
Abbildungsverzeichnis ... **xi**
Abkürzungsverzeichnis ... **xii**
1 Hintergrund ... **1**
2 Fragestellung ... **3**
3 Methoden ... **4**
4 Ergebnisse ... **6**
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung ... **6**
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... **6**
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte ... **7**
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... **8**
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... **9**
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität ... 9
4.5.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität ... 9
4.5.1.2 Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität ... 10
4.5.1.3 Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität ... 12
4.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ... 12
4.5.3 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen ... 13
4.5.3.1 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden ... 13
4.5.3.2 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden ... 13
4.5.3.3 Ergebnisse zu Überdiagnosen ... 14
4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 16
4.6 Landkarte der Beleglage ... **16**
4.7 Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung ... **17**
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses ... **21**
6 Fazit ... **26**
Details des Berichts ... **27**
A1 Projektverlauf ... **27**
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts ... **27**
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf ... **27**

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0 ... 30
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung ... 30
A2.1.1 Population ... 30
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention ... 30
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 30
A2.1.4 Studientypen ... 30
A2.1.5 Studiendauer ... 31
A2.1.6 Publikationssprache ... 31
A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss ... 31
A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen ... 31
A2.2 Informationsbeschaffung ... 32
A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten ... 32
A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien ... 32
A2.2.3 Selektion relevanter Studien ... 33
A2.3 Informationsbewertung und -synthese ... 34
A2.3.1 Bewertung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien ... 34
A2.3.2 Darstellung der Einzelstudien ... 34
A2.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... 34
A2.3.4 Metaanalysen ... 35
A2.3.5 Sensitivitätsanalysen ... 36
A2.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 36
A2.3.7 Aussagen zur Beleglage ... 37
A3 Details der Ergebnisse ... 38
A3.1 Informationsbeschaffung ... 38
A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten ... 38
A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung ... 38
A3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken ... 38
A3.1.2.2 Studienregister ... 39
A3.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 40
A3.1.3.1 Anwendung weiterer Suchtechniken ... 40
A3.1.3.2 Anhörung ... 40
A3.1.3.3 Autorenanfragen ... 40
A3.1.3.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente ... 41
A3.1.4 Resultierender Studienpool ... 41
A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 42
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 43
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 43

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials 72
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte 73
A3.3.1 Mortalität 73
A3.3.1.1 Gesamtmortalität 73
A3.3.1.2 Lungenkrebsspezifische Mortalität 78
A3.3.2 Unerwünschte Ereignisse 83
A3.3.3 Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen 85
A3.3.3.1 Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden 85
A3.3.3.2 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden 85
A3.3.3.3 Überdiagnosen 87
A3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 93
A3.3.5 Sensitivitätsanalysen 93
A3.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 93
A4 Kommentare 95
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten 95
A4.2 Empfehlungen internationaler Leitlinien 96
A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens 98
A4.3.1 Todesursachen in der NELSON-Studie 98
A4.3.2 Nicht verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 98
A4.3.3 Nichtbetrachtung von Folgediagnostik, Behandlung und Stadienverschiebung als Endpunkte 99
A4.3.4 Definition falsch-positiver Befunde 100
A4.3.5 Unerwünschte Ereignisse als Folge einer Behandlung 100
A4.3.6 Schaden durch Strahlenexposition 101
A4.3.7 Betrachtung der Studien Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening für den Endpunkt Überdiagnosen 101
A4.3.8 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan 102
A5 Literatur 105
A6 Studienlisten 123
A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten aus der fokussierten Informationsbeschaffung 123
A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der systematischen Übersicht von Snowsill et al. 124
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen (ergänzende Informationsbeschaffung von Primärstudien) 124

A7 Die Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche ... 128
A8 Suchstrategien ... 129
A8.1 Suchstrategien für die fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten ... 129
A8.2 Ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken ... 131
A8.3 Suche in Studienregistern ... 135

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte 8
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte 16
Tabelle 3: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung 17
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 31
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 37
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 40
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen 41
Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 41
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung 42
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse 43
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 44
Tabelle 12: Interventionsbeschreibung Teil 1 47
Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 49
Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien 61
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien 68
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen 71
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial 73
Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtmortalität 74
Tabelle 19: Ergebnisse – Gesamtmortalität 75
Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: lungenkrebsspezifische Mortalität 78
Tabelle 21: Ergebnisse – lungenkrebsspezifische Mortalität 80
Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse 83
Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse 84
Tabelle 24: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden 85
Tabelle 25: Ergebnisse – Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden 86
Tabelle 26: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Überdiagnosen 89
Tabelle 27: Ergebnisse – Überdiagnosen 90
Tabelle 28: Ergebnisse – Überdiagnosen getrennt nach Geschlecht 92

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion 39
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening) 77
Abbildung 3: Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening) 77
Abbildung 4: Gesamtmortalität: Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening) 78
Abbildung 5: Lungenkrebsspezifische Mortalität (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening) 82
Abbildung 6: Lungenkrebsspezifische Mortalität (Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening) 82
Abbildung 7: Lungenkrebsspezifische Mortalität: Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening) 83

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BEIR	Academy of Sciences Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (Komitee der Akademie der Wissenschaften der USA)
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung)
ICRP	International Commission on Radiological Protection (Internationale Strahlenschutzkommission)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinomen)
NRPB	National Radiological Protection Board (britische Strahlenschutzbehörde)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinomen)
UE	unerwünschtes Ereignis
VATS	Video Assisted Thoracoscopic Surgery (videoassistierte thorakoskopische Chirurgie)

1 Hintergrund

Ein Lungenkarzinom bezeichnet einen epithelialen malignen Tumor in der Lunge oder im Bronchialsystem [1]. Laut Robert Koch-Institut (RKI) wurde im Jahr 2016 in Deutschland bei Männern Lungenkrebs nach Prostatakrebs am zweithäufigsten diagnostiziert und war die häufigste krebsbedingte Todesursache. Bei Frauen war Lungenkrebs nach Brustkrebs und Darmkrebs eine der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen und die zweithäufigste Todesursache (nach Brustkrebs). Männer erkranken im Median mit 70, Frauen mit 69 Jahren [2]. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) schätzte, dass im Jahr 2018 weltweit unter allen Krebsneuerkrankungen, bei einer gemeinsamen Betrachtung beider Geschlechter, Lungenkrebs am häufigsten auftrat und die häufigste Krebstodesursache war [3].

Der bedeutendste Risikofaktor für Lungenkrebs ist das Rauchen. Bei etwa 9 von 10 erkrankten Männern und bei mindestens 6 von 10 erkrankten Frauen wurde der Lungenkrebs auf aktives Rauchen zurückgeführt. Auch Passivrauchen erhöht das Risiko [2]. Umweltexpositionen wie Radon oder Feinstaub sowie Asbest sind weitere Risikofaktoren für Lungenkrebs [2]. Die Symptome der Erkrankung sind unspezifisch. Zu den häufigsten Symptomen gehören anhaltender Husten und Dyspnoe. Bei fortgeschrittener Erkrankung treten auch Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Thoraxschmerzen, Knochenschmerzen und Hämoptysen auf [1].

Bei Lungenkrebs wird grob zwischen den nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (Non-small Cell Lung Cancer [NSCLC]) und den kleinzelligen Lungenkarzinomen (Small Cell Lung Cancer [SCLC]) unterschieden. Diese Aufteilung beruht auf Unterschieden in Therapie und Prognose, denn Letztere sind rasch progredient und führen früh zu einer systemischen Streuung. Die wichtigsten histologischen Haupttypen zur weiteren Unterteilung der nicht kleinzelligen Karzinome sind das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Karzinom [1]. Anhand weiterer Kriterien beispielsweise auf immunhistochemischer oder molekularpathologischer Basis lassen sich weitere Subtypen bestimmen, die für die Therapiekonzepte entscheidend sein können [4].

Darüber hinaus wird Lungenkrebs nach der TNM-Klassifikation (8. Auflage) der Union for International Cancer Control (UICC) eingeteilt [5], welche die Erkrankung entsprechend der Ausbreitung des Primärtumors, dem Lymphknotenbefall sowie dem Metastasierungsgrad einstuft und verschiedenen Stadien zuordnet [6]. In den Jahren 2015 und 2016 wurden unter allen Lungenkrebs-Erstdiagnosen insgesamt 76 % der Männer und 75 % der Frauen in den UICC-Stadien III und IV diagnostiziert. Damit einher geht eine geringe 5-Jahres-Überlebensrate. Diese wurde auf 15 % (Männer) bzw. 21 % (Frauen) beziffert [2]. Eine Früherkennung von Lungenkrebs könnte daher die Prognose verbessern. Bereits 1993 startete die groß angelegte amerikanische „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian“(PLCO)-Studie und untersuchte, ob durch ein jährliches Screening mittels Röntgenthorax die Lungenkrebsmortalität gesenkt werden kann. Über 150 000 Personen nahmen an der Studie teil. Dabei zeigte sich nach der 4-jährigen Screeningphase und insgesamt 13 Jahren Studienlaufzeit für das Screening mittels Röntgenthorax kein statistisch signifikanter Unterschied für die

Lungenkrebsmortalität im Vergleich zur Standardversorgung. Die Stadienverteilung bei Diagnosestellung war vergleichbar zwischen den Gruppen. Das Screening mittels Röntgenthorax führte nicht zur Reduzierung von Lungenkrebstumoren in späten Stadien. Eine Stadienverschiebung zu früheren Krankheitsstadien ist ausgeblieben [7].

Gegenwärtig stellt die Niedrigdosis-CT (Low-Dose-CT) ein Verfahren dar, welches für die Früherkennung von Lungenkrebs geeignet sein könnte. Die Bildqualität der CT wurde seit ihrer Einführung ständig weiterentwickelt. Mittels Niedrigdosis-Protokollen kann durch Veränderung verschiedener CT-Parameter wie Röhrenspannung und -strom eine Reduzierung der Strahlendosis erreicht werden bei ausreichender Bildqualität für die Befundung [8]. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie enthält eine „kann"-Empfehlung für das Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT für Personen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren, die mehr als 30 Packungsjahre konsumiert haben und weniger als 15 Jahre nikotinabstinent waren, oder für Personen ab 50 Jahren, die mehr als 20 Packungsjahre konsumiert haben und einen zusätzlichen Risikofaktor aufweisen, wie z. B. Asbestexposition oder positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom. Die Autorinnen und Autoren der S3-Leitlinie weisen darauf hin, dass Daten aus laufenden Studien vor weitergehenden Empfehlungen abgewartet werden sollten [5].

Ein bekanntes Problem des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT ist die hohe Rate falsch-positiver Befunde [5]. Lungenrundherde sind ein häufiger CT-Befund [9]. Für die Malignitätswahrscheinlichkeit eines Rundherds sind die Größe und die Morphologie wesentliche Faktoren. Aber auch andere Faktoren wie zum Beispiel die Lokalisation, die Wachstumsrate sowie Alter und Geschlecht der Person sind zur Abschätzung der Malignitäts-wahrscheinlichkeit zu berücksichtigen [10]. Bei einem auffälligen Screeningbefund erfolgen weitere Untersuchungen zur Abklärung. Als Methoden stehen dafür rein diagnostische Verfahren wie die bronchoskopische transbronchiale Biopsie und die CT-gesteuerte perkutane Biopsie zur Verfügung wie auch die videoassistierte thorakoskopische Biopsie, die auch mit therapeutischer Zielsetzung durchgeführt werden kann. Nach der pathologischen Bestätigung der Malignität sind für die sich anschließende Therapie und die Prognose die Differenzierung des Tumortyps (Grading) und die Ausbreitung (Staging) entscheidend [5].

Derzeit existiert in Deutschland kein systematisches Screening auf Lungenkrebs. In diesem Versorgungskontext sind für diese Bewertung daher Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening relevant. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten [11-13], die das Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT untersuchen, betrachten sowohl Studien, in denen als Vergleichsintervention kein Screening durchgeführt wurde, als auch Studien, in denen als Vergleichsintervention ein Screening mit einer anderen Diagnostik, insbesondere Röntgenthorax, durchgeführt wurde. Stützen lässt sich dieses Vorgehen durch die Ergebnisse der PLCO-Studie [7], die Anlass zu der Annahme geben, dass kein Screening und ein Screening mittels Röntgenthorax zumindest im Hinblick auf ihren Effekt auf die lungenkrebsspezifische Mortalität vergleichbar sind.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf Lungenkrebs mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Low-Dose-CT) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening

bei Personen mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko aufgrund von derzeitigem oder ehemaligem starken Tabakkonsum hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten aktive oder ehemalige Raucherinnen und Raucher ohne Verdacht auf Lungenkrebs. Die Prüfintervention bildete das Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT. Als Vergleichsintervention galt kein (bzw. kein systematisches) Screening. Auch ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte Mortalität und Überdiagnosen als Vergleichsintervention berücksichtigt.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, insbesondere Gesamtmortalität und lungenkrebsspezifische Mortalität,
- Morbidität,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse (UEs),
- Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen.

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

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Identifizierung relevanter Screeningstudien und durch Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wurde in einem 1. Schritt eine fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel war es, 1 oder mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersichten auszuwählen, aus der oder denen Primärstudien identifiziert und anschließend bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien des Berichtes selektiert werden sollten. In einem 2. Schritt erfolgte dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war.

Die Suche nach systematischen Übersichten erfolgte im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung in den Datenbanken MEDLINE sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 6 Jahre.

Die ergänzende Suche nach Primärstudien erfolgte im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt wurde, in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter systematischer Übersichten im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung erfolgte durch 1 Reviewerin. Die Selektion relevanter Primärstudien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 9 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden 2 laufende Studien über die Suche in Studienregistern identifiziert. Des Weiteren wurde 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert sowie 4 Studien mit unklarem Status. Die letzte Suche fand am 25.07.2019 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Bei 1 Studie, der UKLS [14-23], handelt es sich um eine Machbarkeitsstudie, die zwar grundsätzlich die Einschlusskriterien des Berichts erfüllt, allerdings wurden keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Ergebnisse berichtet. Auf eine weitergehende Darstellung der UKLS wird daher im Folgenden verzichtet.

Die übrigen 8 Studien (Anzahl randomisierter Personen: 90836) unterschieden sich hinsichtlich der angewendeten Screeningstrategien: In 6 Studien wurden die Probandinnen und Probanden entweder einem Screening mittels Low-Dose-CT zugeteilt oder es erfolgte kein Screening. In den Studien DLCST [24-34], ITALUNG [35-42], LUSI [43-46], MILD [47-52] und NELSON [53-91] wurden den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Kontrollgruppe keine bildgebenden Verfahren zur Baseline oder im weiteren Studienverlauf angeboten, sofern kein Verdacht auf Lungenkrebs bestand. In der Studie DANTE [92-96] wurde zur Baseline eine Untersuchung mittels Röntgenthorax durchgeführt. Da diese Untersuchung sowohl in der Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe erfolgte und in der Vergleichsgruppe im Studienverlauf kein weiteres Screening durchgeführt wurde, wurde die Studie ebenfalls als Studie zum Vergleich Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening eingestuft. Die beiden Studien LSS [97-100] und NLST [101-161] stellen hingegen einen Vergleich dar zwischen Low-Dose-CT-Screening und einem Screening mittels Röntgenthorax. Bei beiden Studien handelt es sich um US-amerikanische RCTs.

In den Studiengruppen ohne Screening wurden die endpunktspezifischen Daten durchweg über Register erhoben. Zusätzlich kamen je nach Studie auch postalische oder telefonische Abfragen sowie klinische Untersuchungen zum Einsatz. Alle Studien wurden innerhalb Europas (Italien, Dänemark, Deutschland, Niederlande und Belgien) durchgeführt.

Die Teilnehmerzahl lag in 6 Studien im Bereich von 3000 bis 4000 Probandinnen und Probanden sowie bei rund 16 000 und 53 500 Probandinnen und Probanden in den Studien NELSON und NLST. Die Dauer der Screeningphase lag zwischen 1 und 6 Jahren, die geplante Beobachtungszeit betrug zwischen 5 und 10 Jahren (in der LSS lagen zur Dauer der Beobachtung keine Angaben vor). Das Screeningintervall betrug mit Ausnahme der Studien MILD und NELSON durchgehend über alle Screeningrunden 1 Jahr. Die MILD-Studie war die einzige 3-armige Studie, in der die Personen aus der Interventionsgruppe entweder jährlich oder

alle 2 Jahre ein Screening erhielten. In der Studie NELSON wurde das Screeningintervall nach jeder Screeningrunde verlängert von zuerst 1 Jahr auf 2 und anschließend auf 2,5 Jahre.

In den Studien wurden Männer und Frauen eingeschlossen, die zu Studienbeginn geraucht (mindestens 20 oder 30 Packungsjahre) haben oder vor weniger als 10 Jahren (15 Jahren in der NLST) das Rauchen beendet haben. Ausnahmen bilden die Studie DANTE, die nur Männer untersuchte, und die NELSON-Studie. In Letzterer wurden zunächst nur Männer und erst im weiteren Studienverlauf auch Frauen rekrutiert. Die Autorinnen und Autoren führen hierfür als Grund einen geringeren Anteil an Frauen mit einer Langzeitexposition für Zigarettenkonsum in der niederländischen Bevölkerung und einen damit einhergehenden erhöhten Aufwand zur Rekrutierung der gewünschten Fallzahl an. Der prozentuale Anteil an Frauen liegt daher in der NELSON-Studie bei nur rund 16 %, während er in den übrigen Studien bei mindestens 31 % liegt. Das Alter der Probandinnen und Probanden war in den Studien auf einen Bereich von ≥ 49 Jahren bis 75 Jahren festgelegt, wobei nur in der MILD-Studie keine obere Altersgrenze festgelegt war.

Die Teilnahmerate am Screening betrug in den jeweiligen Interventionsgruppen zwischen 81 % und 96 %. Von den Studien, die gegen kein Screening vergleichen, berichten 3 eine Kontamination zwischen 1 % und 7 %, wobei unklar ist, wie valide diese Angaben sind. Eine Studie zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening berichtet eine Kontamination von 4 %. Für die anderen 4 Studien lagen keine Informationen zur Kontamination vor.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 8 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren verwertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In allen Studien wurden verwertbare Daten zum Endpunkt Mortalität (Gesamtmortalität sowie lungenkrebsspezifische Mortalität) und Überdiagnosen berichtet. Das Röntgenthorax-Screening wird als kein adäquater Vergleichskomparator eingeschätzt, um den Effekt des Low-Dose-CT-Screenings hinsichtlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs im Vergleich zu keinem Screening untersuchen zu können. Für die Endpunkte Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs wurden daher ausschließlich die 6 Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening betrachtet. Alle 6 Studien berichteten verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden. Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie DANTE vor. Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in den Studien entweder keine oder keine verwertbaren Daten vor.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte				
	Mortalität	Morbidität			LQ
			Screeningschäden		
	Gesamtmortalität und lungenkrebsspezifische Mortalität	Unerwünschte Ereignisse	Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden	Überdiagnosen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening					
DANTE	●	●	●	●	–
DLCST	●	–	●	●	–
ITALUNG	●	–	●	●	–
LUSI	●	–	●	●	–
MILD	●	–	●	●	–
NELSON	●	–	●	●	–
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening					
LSS	●	x	x	●	x
NLST	●	x	x	●	x

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
–: Es wurden keine Daten berichtet oder die Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
x: Für diesen Endpunkt stellt das Röntgenthorax-Screening keinen adäquaten Vergleichskomparator dar, um den Effekt des Low-Dose-CT-Screenings im Vergleich zu keinem Screening untersuchen zu können.
LQ: Lebensqualität

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 4 Studien (DLCST, ITALUNG LUSI und NELSON) als niedrig und für die übrigen 4 Studien als hoch eingestuft. In den Studien mit einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial war unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde (MILD und NLST), oder ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung angemessen erfolgte (DANTE, MILD und NLST). In der LSS war unklar, ob die Berichterstattung ergebnisunabhängig erfolgte (bspw. fehlende Angabe der geplanten Endpunkte), während in der MILD-Studie von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen war. In dieser Studie führten zudem die signifikanten Unterschiede in den Baselinecharakteristika (Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Packungsjahre) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamt- und lungenkrebsspezifische Mortalität, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen wurde in den Studien DLCST, ITALUNG und NELSON als niedrig eingestuft. Die LUSI-Studie weist zwar ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial auf, u. a. aufgrund diskrepanter Angaben zwischen den Publikationen in Bezug auf die Ergebnisse ergab sich zu allen Endpunkten dennoch ein hohes Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wurde für die DANTE-Studie, die als einzige Studie Ergebnisse zu UEs berichtet, als hoch eingestuft.

Für alle Studien (DANTE, MILD, NLST und LSS), bei denen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial bereits als hoch eingestuft wurde, ergibt sich folglich ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, sodass für diese Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung erfolgte.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

4.5.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Zum Endpunkt Gesamtmortalität lagen zum Vergleich gegen kein Screening Daten aus 3 Studien mit hoher (DLCST, ITALUNG, NELSON) und 3 Studien mit mäßiger (DANTE, MILD, LUSI) qualitativer Ergebnissicherheit vor. Für alle Studien wurden jeweils die Daten zur längsten Beobachtungszeit herangezogen. Diese lag zwischen 8 und 10 Jahren seit Randomisierung. Die MILD-Studie berichtete jeweils adjustierte und unadjustierte Ergebnisse. Da unklar blieb, welche Auswertung in dieser Studie a priori geplant war, wurden für alle Metaanalysen beide Auswertungen herangezogen. Die Ergebnisse der adjustierten Auswertung der MILD-Studie führten in keiner der Metaanalysen zu einer relevanten Änderung des Gesamteffektschätzers, daher wird auf diese Auswertung nicht weiter eingegangen. Die nachfolgend genannten gepoolten Schätzer berücksichtigen jeweils die unadjustierten Ergebnisse der MILD-Studie.

Da die berücksichtigten Studien keine ausreichend vergleichbaren Studiendesigns aufwiesen (z. B. im Hinblick auf Screeningintervalle, Auswahlkriterien der Studienteilnehmer und Auswertung der Befunde), um für eine Metaanalyse ein Modell mit festem Effekt zugrunde legen zu können, wurden Metaanalysen mit einem Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Der gepoolte Schätzer aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit war nicht statistisch signifikant (IDR: 0,96; 95 %-KI [0,78; 1,18]; p = 0,474). Auch die gemeinsame Auswertung der Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ergab keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des Screenings (IDR: 0,96; 95 %-KI [0,90; 1,02]; p = 0,157).

Zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening lagen zum Endpunkt Gesamtmortalität Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien

(LSS und NLST) vor. Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung dieser beiden Studien mit den Daten zur längsten Beobachtungszeit widerspricht nicht den Ergebnissen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (IDR: 0,97; 95 %-KI [0,94; 1,00]; p = 0,079).

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT.

Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität

Bei den 6 eingeschlossenen Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (DANTE, DLCST, ITALUNG, MILD, LUSI und NELSON) und den 2 Studien zum Vergleich Low-Dose-CT versus Röntgenthorax-Screening (LSS und NLST) wurden das Alter der in den Studien verwendeten Geräte (einschließlich Nutzung von Low-Dose-CT-Geräten < 16 Zeilen versus ausschließliche Nutzung von Low-Dose-CT-Geräten ≥ 16 Zeilen) und die Größe des Screeningzentrums (kleine und große Zentren: < oder ≥ 3000 rekrutierte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer) als potenzieller Effektmodifikator untersucht. Falls im Studienverlauf eine Umstellung von alten auf neue Geräte erfolgte, basierte die Einstufung auf den Geräten, die vorwiegend in der Studie eingesetzt waren. Die Einteilung der Studien in Subgruppen nach Alter der CT-Geräte und Größe des Screeningzentrums waren identisch. Studien, in denen ältere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in kleinen Zentren durchgeführt und Studien, in denen neuere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in großen Zentren durchgeführt. Außerdem konnte anhand der vorliegenden Daten aus 4 Studien (DANTE, LUSI, NELSON und NLST) das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer als potenzieller Effektmodifikator untersucht werden.

Der Test auf Interaktion zeigte in keiner der Subgruppenanalysen für die Studien zum Vergleich gegen kein Screening eine statistische Signifikanz. Auch die Berücksichtigung der Studien zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse widerspricht diesen Ergebnissen nicht.

Für die Gesamtmortalität ergibt sich daher keine Effektmodifikation durch das Alter der CT-Geräte bzw. die Größe der Zentren oder das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer.

4.5.1.2 Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität

Für den Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening lagen zur lungenkrebsspezifischen Mortalität Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien (DLCST, ITALUNG und NELSON) und Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 weiteren Studien (DANTE, LUSI, MILD) vor. Für alle Studien wurden jeweils die Daten zur längsten Beobachtungszeit herangezogen. Diese lag zwischen 8 und 10 Jahren seit Randomisierung. Die MILD-Studie berichtete jeweils adjustierte und unadjustierte Ergebnisse. Da unklar blieb, welche Auswertung in dieser Studie a priori geplant war, wurden für alle Metaanalysen beide Auswertungen herangezogen. Die Ergebnisse der adjustierten Auswertung der MILD-Studie führten in keiner der Metaanalysen zu einer

relevanten Änderung des Gesamteffektschätzers, daher wird auf diese Auswertung nicht weiter eingegangen. Die nachfolgend genannten gepoolten Schätzer berücksichtigen jeweils die unadjustierten Ergebnisse der MILD-Studie.

Der gepoolte Schätzer aus 3 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit war nicht statistisch signifikant (IDR: 0,79; 95 %-KI [0,57; 1,09]; p = 0,088). In der gemeinsamen Auswertung der Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (IDR: 0,80; 95 %-KI [0,69; 0,93]; p = 0,012) zugunsten des Low-Dose-CT-Screenings.

Für den Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening lagen zur lungenkrebsspezifischen Mortalität Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (LSS und NLST) vor. Die Daten der beiden Studien zur längsten Beobachtungszeit (5 und 12 Jahre seit Randomisierung) wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die Sensitivitätsanalyse widerspricht nicht dem Ergebnis der Analyse mit den Studien zum Vergleich gegen kein Screening (IDR: 0,87; 95 %-KI [0,77; 0,98]; p = 0,030).

Somit liegt für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening vor.

Subgruppenanalysen zur lungenkrebsspezifischen Mortalität

Bei den 6 eingeschlossenen Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (DANTE, DLCST, ITALUNG, MILD, LUSI und NELSON) und den 2 Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening wurden für die lungenkrebsspezifische Mortalität das Alter der in den Studien eingesetzten CT-Geräte sowie die Größe des Screeningzentrums (kleine und große Zentren: < oder ≥ 3000 rekrutierte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer) als potenzieller Effektmodifikator untersucht. Mehrschicht-CT Geräte mit 16 Zeilen und mehr wurden als neu eingestuft und alle anderen CT-Geräte mit weniger Zeilen als alt. Falls im Studienverlauf eine Umstellung von alten auf neue Geräte erfolgte, basierte die Einstufung auf den Geräten, die vorwiegend in der Studie eingesetzt waren. Die Einteilung der Studien in Subgruppen nach Alter der CT-Geräte und Größe des Screeningzentrums war identisch. Studien, in denen ältere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in kleinen Zentren durchgeführt und Studien, in denen neuere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in großen Zentren durchgeführt. Die Subgruppenanalyse für die Studien zum Vergleich gegen kein Screening zeigte keine Effektmodifikation. Auch unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening zeigte sich keine Effektmodifikation mit Ausnahme einer Sensitivitätsanalyse, in der die adjustierten Ergebnisse der MILD-Studie berücksichtigt wurden. Das Ergebnis dieser einzelnen Analyse wird als nicht robust eingestuft, da es ausschließlich in dieser einzigen Konstellation auftritt.

Für den Endpunkt lungenkrebsspezifische Mortalität war es ebenfalls möglich, das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei Studienbeginn (DLSCT) sowie

das Geschlecht (DANTE, LUSI, NELSON, NLST) und das Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (NELSON) als Effektmodifikatoren zu untersuchen.

In keiner der Subgruppenanalysen zeigte der Test auf Interaktion eine statistische Signifikanz. Die Sensitivitätsanalyse unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening widersprach den Ergebnissen nicht. Für die lungenkrebsspezifische Mortalität ergab sich keine Effektmodifikation hinsichtlich der Merkmale Alter der CT-Geräte bzw. Größe der Zentren, Vorliegen einer COPD bei Studienbeginn sowie Geschlecht und Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Teilweise lag nur 1 Studie für die jeweilige Subgruppenanalyse vor.

4.5.1.3 Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität

Für die Gesamtmortalität zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Low-Dose-CT-Screenings, die Ergebnisse der Metaanalysen weisen aber in Richtung einer Senkung der Gesamtsterblichkeit. Für die lungenkrebsspezifische Mortalität zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen.

Der Schätzer für den absoluten Effekt beträgt für die Gesamtmortalität 4 von 1000 Personen 95 %-KI [−2; 10] und für die lungenkrebsspezifische Mortalität 6 von 1000 Personen (95 %-KI [2; 9]) innerhalb von etwa 9 Jahren. Da die jeweiligen Schätzer für den absoluten Effekt in einer ähnlichen Größenordnung liegen, ergibt sich für den Endpunkt Mortalität unter Berücksichtigung der Nutzenaussagen zu den Teilendpunkten lungenkrebsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening.

4.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

UE können nicht nur in der Interventionsgruppe, sondern auch in der Vergleichsgruppe ohne Screening auftreten und grenzen sich primär dadurch von den nachfolgenden in Abschnitt 4.5.3 berichteten Endpunkten ab. Eine vollständige Erhebung dieses Endpunkts ist mit einem hohen Aufwand verbunden, da auch für die nicht gescreente Vergleichsgruppe eine systematische Erfassung der Ereignisse erfolgen muss.

Verwertbare Daten zu UEs lagen nur in der DANTE-Studie mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit für das Auftreten von UEs nach einer Operation sowie für das Auftreten von UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach einer Operation vor. Weitere Ergebnisse zu UEs wurden nicht berichtet. Es wurden die Ergebnisse für die längste Beobachtungszeit seit Randomisierung dargestellt (maximal 8 Jahre). Die Auswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von UEs nach einer Operation eines auffälligen Befunds (OR 3,48; 95 %-KI [1,41; 8,62]; p = 0,004). Somit liegt ein Effekt zuungunsten des Low-Dose-CT-Screenings vor.

Die weitere Eingrenzung auf UEs mit einem Schweregrad ≥ 3 zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen (OR 4,25; 95 %-KI [0,92; 19,69]; p = 0,046). Somit liegt ein Effekt zuungunsten des Low-Dose-CT-Screenings vor.

Für den Endpunkt UE ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening.

4.5.3 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

4.5.3.1 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden lagen nicht vor.

4.5.3.2 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Unter dem Endpunkt Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden wurden Angaben für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer herangezogen, die einen positiven Screeningbefund hatten und für die sich in der nachfolgenden invasiven Abklärungsdiagnostik der Verdacht Lungenkrebs nicht bestätigt hat. Dabei sind unter einer invasiven Abklärungsdiagnostik solche Verfahren zu verstehen, die einer histologischen oder zytologischen Diagnosesicherung dienen. Für den Endpunkt wurden sowohl Daten zur rein diagnostisch interventionellen Abklärung herangezogen als auch Daten zu chirurgisch therapeutischen Eingriffen, wenn die Behandlung und Diagnostik von Lungengewebe unklarer Dignität nicht eindeutig voneinander zu trennen waren. Dies ist der Fall, wenn beides innerhalb eines Eingriffs erfolgen kann wie z. B. bei einer VATS (videoassistierte thorakoskopische Chirurgie). Die mit diesen Eingriffen verbundenen Komplikationen bei Personen, für die anschließend ein benigner Befund vorlag, wurden ebenfalls unter diesem Endpunkt betrachtet. Es wurde die Beobachtungszeit gewählt, zu denen die Screeningphase in den jeweiligen Studien abgeschlossen war.

Es lagen Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 Studien (DLCST, ITALUNG und NELSON) vor und mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit aus 3 weiteren Studien (DANTE, LUSI und MILD).

Die Notwendigkeit einer invasiven Abklärungsdiagnostik wurde in den Studien nur für die Interventionsgruppen erfasst. Eine Ausnahme stellt die Studie DANTE dar. Zwar vergleichen alle Studien ein Low-Dose-CT-Screening gegen kein Screening, allerdings wurde in der Studie DANTE unabhängig von der Gruppenzuteilung zu Baseline bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ein Röntgenthorax-Screening und eine 3-Tages-Sputumzytologie durchgeführt. Daher bleibt unklar, ob der Gruppenunterschied allein auf das Low-Dose-CT-Screening zurückzuführen ist.

Die Darstellung der invasiven Abklärungsdiagnostik erfolgte in den Studien unterschiedlich und umfasste in einigen Studien die gemeinsame Darstellung von Operationen und Biopsien, in anderen Studien wurden die Verfahren einzeln berichtet. Für einige Studien liegen mehrere Operationalisierungen vor, die zeigen, dass sich dies stark auf die Zahl der Ereignisse auswirkt. Daher wurde für diesen Endpunkt keine zusammenfassende Gesamtschätzung angegeben, sondern nachfolgend eine Spanne [Minimum; Maximum] der Effektschätzer aus den einzelnen Studien.

Zwischen 0,1 % und 1,5 % der zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den Studien haben eine invasive diagnostische Abklärung erhalten, die nur durch das falsch-positive Ergebnis im Screening notwendig wurde. Eine Operation bei Personen mit benignen Befunden fand bei 0,1 % bis 1,3 % der zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern statt. Insgesamt haben zwischen 0,1 % und 1,5 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den Studien eine Konsequenz aus falsch-positiven Befunden erfahren.

Komplikationen bei operierten Personen mit abschließendem benignem Befund wurden für 2 Studien (DLCST und NELSON) berichtet. In der DLCST-Studie traten bei 2 von 7 operierten Personen mit einem benignen Befund geringfügige Komplikationen auf, somit erlitten unter allen zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern 0,1 % eine geringfügige Komplikation nach Operation eines benignen Befunds. In der NELSON-Studie wurden die aufgetretenen Komplikationen nicht für alle operierten Personen mit benignem Befund berichtet, sondern nur für solche, bei denen entweder eine Thorakotomie oder eine VATS durchgeführt wurde. Insgesamt traten bei diesen operierten Personen mit benignem Befund 3 schwerwiegende Komplikationen und 20 geringfügige Komplikationen auf. Somit sind bei 0,04 % bzw. bei 0,3 % aller zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer schwerwiegende bzw. geringfügige Komplikationen aufgetreten.

Es ergibt sich ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening bezüglich der Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.

4.5.3.3 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Bei den 8 Studien handelte es sich um RCTs, die die Teilnehmerinnen und Teilnehmer beider Gruppen nach der Screeningphase meist rund 5 Jahre weiterbeobachtet haben. In den Studien wurde eine hohe Teilnahmerate und eine geringe Kontamination verzeichnet. Insgesamt wurden alle Studien zur Berechnung eines Risikos von Überdiagnosen von Lungenkrebs als geeignet eingeschätzt. Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit lagen aus den 3 Studien DLCST, ITALUNG und NELSON vor und Daten mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit aus den übrigen 5 Studien DANTE, LUSI, MILD, NLST und LSS.

Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen

Aus allen 8 eingeschlossenen Studien konnte das Überdiagnoserisiko bezogen auf alle zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer bestimmt werden.

Unter den 6 eingeschlossenen Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening ist die ITALUNG-Studie die einzige Studie, für die in der Gesamtnachbeobachtung in der Interventionsgruppe weniger Lungenkrebsfälle diagnostiziert wurden als in der Kontrollgruppe. Damit ließen sich in dieser Studie keine Überdiagnosen nachweisen. In den Studien DANTE und DLCST war mit 2,2 und 2,1 % das Überdiagnoserisiko am höchsten. Für die Studien LUSI, MILD und NELSON beträgt das errechnete Risiko einer Überdiagnose für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer 0,9 %, 0,6 % und 0,6 %. In den beiden Studien LSS und NLST zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening wurde ein Überdiagnoserisiko von 1,2 % und 0,1 % errechnet.

Überdiagnosen bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen

Aus 5 Studien lagen Daten vor, die zur Berechnung des Überdiagnoserisikos bei Vorliegen einer Lungenkrebsdiagnose herangezogen werden konnten, darunter 4 Studien zum Vergleich gegen kein Screening (DLCST, ITALUNG, LUSI, und NELSON). Das Ergebnis der DLCST-Studie war besonders auffällig, da ein Überdiagnoserisiko von 63,2 % errechnet wurde. Für die Studien LUSI und NELSON beträgt das Überdiagnoserisiko 28,6 % und 16,2 %. In der ITALUNG-Studie ließen sich keine Überdiagnosen nachweisen. Für die NLST-Studie zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening wurde ein Überdiagnoserisiko von 2,8 % errechnet.

In diesem Bericht wurde darauf verzichtet, bez. Überdiagnosen eine zusammenfassende Gesamtschätzung anzugeben. Für die Überdiagnosen bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase variierten die Anteile zwischen den Studien so stark, dass eine Gesamtschätzung nicht sinnvoll interpretiert werden konnte. Konkrete Gründe für die Heterogenität der Ergebnisse wie z. B. einzelne Aspekte zur Ausgestaltung des Screenings und Charakteristika der Studienpopulation konnten nicht identifiziert werden. Für den Anteil der Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen war die Heterogenität weniger deutlich und die Angabe einer Gesamtschätzung grundsätzlich für die Studien zum Vergleich gegen kein Screening möglich. Allerdings ist das zugehörige Konfidenzintervall ähnlich breit wie die Spanne der einzelnen Punktschätzer in den Studien. Somit besitzt der gepoolte Schätzer mit Konfidenzintervall keine zusätzliche Information. Um die Ergebnisse transparent und einheitlich darzustellen, wurde deshalb für beide Bezugsgrößen der Anteil der Überdiagnosen als Spanne [Minimum; Maximum] der Punktschätzungen der einzelnen Studien angegeben.

Für die Studien DANTE und NELSON lagen ausschließlich Daten für Männer vor. Für die LUSI-Studie lagen Daten getrennt für Frauen und Männer vor. Diese Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Effektmodifikation durch das Geschlecht vorliegt. Auch die NLST-Studie zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening berichtete nach Geschlecht getrennte Daten, die gegen eine solche Effektmodifikation sprechen.

Die Diagnose Lungenkrebs erfordert eine histologische oder zytologische Diagnosesicherung. Es ist davon auszugehen, dass nahezu alle Lungenkrebsdiagnosen auch behandelt wurden. Jede

Diagnostik und Behandlung birgt das Risiko von Nebenwirkungen und Komplikationen. Es ergibt sich somit ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening bezüglich der Überdiagnosen, also aus der daraus resultierenden invasiven Abklärungsdiagnostik und Behandlung einschließlich der damit verbundenen Komplikationen und Nebenwirkungen.

4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in den Studien nicht vor bzw. konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität	**Morbidität**				**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**
Gesamtmortalität und lungenkrebs-spezifische Mortalität	**Unerwünschte Ereignisse**	**Screeningschäden**			
		Konsequenzen aus falsch-negativen Screening-befunden	**Konsequenzen aus falsch-positiven Screening-befunden**	**Überdiagnosen**	
⇗[a]	⇘	–	⇓⇓	⇓⇓	–

⇓⇓: Beleg für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings
⇘: Anhaltspunkt für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings

–: keine (verwertbaren) Daten berichtet

a: basierend auf einem Hinweis auf einen Nutzen bei der lungenkrebsspezifischen Mortalität und einem hiermit konsistentem, jedoch statistisch nicht signifikantem Effekt bei der Gesamtmortalität

CT: Computertomografie

4.7 Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung

Die folgende Tabelle 3 zeigt einen Überblick und Erläuterungen für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	**Ergebnisse**	**Basisrisiko[a] pro 1000 Personen**	**Risiko[b] pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer**	**Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI]**	**Erläuterung**
Mortalität					
Gesamtmortalität	IDR: 0,96; 95 %-KI [0,90; 1,02]; p = 0,157	97	93	4 [−2; 10]	Es ist nicht belegt, dass das LD-CT-Screening die Gesamtsterblichkeit senkt oder erhöht. Der Schätzer für den absoluten Effekt liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie der der lungenkrebsspezifischen Mortalität.
Lungenkrebsspezifische Mortalität	IDR: 0,80; 95 %-KI [0,69; 0,93]; p = 0,012	28	22	6 [2; 9]	Ohne LD-CT-Screening sterben 28 von 1000 Personen an Lungenkrebs. Mit LD-CT-Screening sterben 22 von 1000 Personen an Lungenkrebs. Das LD-CT-Screening bewahrt ca. 6 von 1000 Personen innerhalb von etwa 9 Jahren[c] davor, an Lungenkrebs zu versterben.

Tabelle 3: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	**Ergebnisse**	**Basisrisiko[a] pro 1000 Personen**	**Risiko[b] pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer**	**Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI]**	**Erläuterung**
Morbidität					
Überdiagnosen	Spanne [Minimum; Maximum] der Punktschätzungen der einzelnen Studien für das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen: 0 bis 2,2 %	-	-	0[d] bis 22 [1; 42][e]	Durch das Screening wird bei 0 bis 22 Personen von 1000 Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern ein Lungenkrebs festgestellt, der im Verlauf der restlichen Lebenszeit der Person keine Beschwerden verursacht hätte. Diese Personen werden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren unterzogen, die nicht erforderlich und zum Teil mit Komplikationen behaftet sind. Das aus den einzelnen Studien berechnete Überdiagnoserisiko bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen liegt zwischen 0 und 63 %.
Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden	Keine Daten berichtet	-	-	-	-

Tabelle 3: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	**Ergebnisse**	**Basisrisiko[a] pro 1000 Personen**	**Risiko[b] pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer**	**Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI]**	**Erläuterung**
Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden	siehe Tabelle 25	-	-	1 bis 15	1–15 Personen von 1000 erhalten eine invasive Abklärungsdiagnostik oder eine Operation bei anschließendem gutartigem Befund[f].
unerwünschte Ereignisse[g]	UE nach Operation: OR: 3,48; 95 %-KI [1,41; 8,62]; p = 0,004	5	17	−12 [−37; −2]	Ohne LD-CT-Screening erleiden 5 von 1000 Personen ein UE nach einer Operation, 2 davon ein UE mit Schweregrad ≥ 3. Mit LD-CT-Screening erleiden 17 von 1000 Personen ein UE nach einer Operation, 8 davon ein UE mit Schweregrad ≥ 3.
	UE mit Schweregrad ≥ 3 nach Operation: OR: 4,25; 95 %-KI [0,92; 19,69]; p = 0,046	2	8	−6 [−36; 0]	Das LD-CT-Screening führt bei 12 Personen zusätzlich zu einem UE nach Operation, 6 davon mit einem Schweregrad ≥ 3.
LQ					
Gesundheitsbezogene LQ	Keine verwertbaren Daten	-	-	-	-

Tabelle 3: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	**Ergebnisse**	**Basisrisiko[a] pro 1000 Personen**	**Risiko[b] pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer**	**Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI]**	**Erläuterung**
a: medianes Risiko der Kontrollgruppe b: medianes Risiko der Interventionsgruppe c: Mittelwert der Beobachtungszeit seit Randomisierung d: basierend auf den Ergebnissen der ITALUNG-Studie. In der Interventionsgruppe wurden weniger Lungenkrebsfälle diagnostiziert als in der Kontrollgruppe. Damit sind keine Überdiagnosen nachweisbar. e: basierend auf den Ergebnissen der DANTE-Studie f: Unter allen zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern erlitten 0,1 % bis 0,3 % (0,04 %) eine (schwerwiegende) Komplikation nach Operation eines benignen Befunds. g: Ergebnisse der DANTE-Studie, die als einzige Studie verwertbare Daten zu diesem Endpunkt berichtete CT: Computertomografie; IDR: Inzidenzdichtequotient; KI: Konfidenzintervall; LD: low-dose; OR: Odds Ratio; LQ: Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis					

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Publication Bias

Für den Bericht konnten die Ergebnisse von 8 Studien mit über 90 000 Personen verwendet werden. Es fehlten aber die Ergebnisse 3 weiterer Studien: 2 Studien (Depiscan 2007 und Garg 2002) wurden unvollständig publiziert. Hier konnten nur Ergebnisse zu Baseline identifiziert werden. Beide Studien zeichnen sich durch eine geringe Fallzahl von 400 [162] bzw. 1000 [163] Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus. Eine weitere Studie ohne publizierte Ergebnisse wird als abgeschlossene Pilot-Studie bezeichnet, die mit 2000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Durchführbarkeit, Compliance und Kosten einer großen RCT untersuchen soll [164]. Die vorliegenden Informationen deuten dennoch nicht auf einen Publication Bias hin.

Große Spanne bei der Schätzung von Überdiagnosen

Während sich in der Studie ITALUNG keine Überdiagnosen nachweisen ließen, zeigten sich in der Studie DLCST die höchsten Werte hinsichtlich des Überdiagnoserisikos bezogen auf die Lungenkrebsdiagnosen. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien sowie die Studiendesigns stimmen größtenteils überein. Beide Studien wurden im Jahr 2004 begonnen, dennoch kamen in der ITALUNG-Studie auch noch ältere CT-Geräte (Einzelschicht-Systeme) zum Einsatz, während in der DLCST-Studie ausschließlich Mehrschichtsysteme (16-Schichten-Detektorsysteme) eingesetzt wurden. In den Studien LUSI und NELSON, in denen das Überdiagnoserisiko hoch bis mäßig war, wurden ebenfalls neuere CT-Geräte eingesetzt. In der NLST-Studie (zum Vergleich gegen Röntgenthorax-Screening) war das Überdiagnoserisiko vergleichsweise gering. Auch in dieser Studie kamen, wie in der ITALUNG-Studie, hauptsächlich ältere CT-Geräte zum Einsatz.

Die Screeningstrategien in den Studien ITALUNG und DLCST sind vergleichbar hinsichtlich des Cut-offs für den Durchmesser eines Lungenrundherds, damit dieser bei erstmaligem Auftreten als positiver Befund eingestuft wird (≥ 5 mm im Durchmesser). Im Gegensatz zur ITALUNG-Studie wird in der DLCST-Studie eine computergestützte Volumenmessung durchgeführt, sodass bei einem Folge-CT die Volumenzunahme für einen Lungenrundherd bestimmt werden kann und anhand des Volumenwachstums eine Abschätzung der Malignität erfolgt. Auch in den Studien LUSI, MILD und NELSON wurde eine solche computergestützte Auswertung zur Einstufung des Lungenrundherds herangezogen. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass der Einsatz moderner CT-Geräte und die computergestützte Bestimmung der Wachstumsrate eines Lungenrundherds zu mehr richtig-positiven Befunden und somit zu mehr Überdiagnosen führen können.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Jedes Screening schadet durch falsche Screeningbefunde und Überdiagnosen. Ein Screening ist nur gerechtfertigt, wenn der Schaden durch den Nutzen mehr als aufgewogen wird. Bei der Nutzen-Schaden-Abwägung ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich gewichtet werden.

Nutzen

Die Studien haben gezeigt, dass das Low-Dose-CT-Screening bei (ehemals) starken Raucherinnen und Rauchern das Risiko für einen Lungenkrebstod reduziert. Das Low-Dose-CT-Screening bewahrt ca. 6 von 1000 Personen (95 %-KI [2; 9]) innerhalb von etwa 9 Jahren davor, an Lungenkrebs zu versterben. Auf Basis der Studienergebnisse lässt sich jedoch statistisch nicht nachweisen, dass auch die Gesamtmortalität durch das Screening verbessert wird. Es ist denkbar, dass aufgrund konkurrierender Todesursachen, insbesondere durch weitere mit Tabakkonsum assoziierte Erkrankungen wie andere Krebsarten oder kardiovaskuläre Erkrankungen, ein Teil der vor dem Lungenkrebstod bewahrten Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer zu einem vergleichbaren Zeitpunkt versterben und die Lebenszeit somit für diese Personen nicht deutlich verlängert werden kann.

Vor allem die zuletzt publizierte NELSON-Studie machte diese Problematik deutlich [91]: Trotz einer statistisch signifikanten Reduktion der Lungenkrebsmortalität (IDR: 0,76; 95 %-KI [0,61; 0,94]) fand sich in der Hauptanalyse keine erkennbare Veränderung der Gesamtmortalität (IDR: 1,01; 95 %-KI [0,92;1,11]). Stattdessen zeigte sich, dass andere Todesursachen tendenziell häufiger auftraten. Dieses Ergebnis wurde in einem Kommentar von Gigerenzer wie folgt zusammengefasst: „Im Klartext heißt das, insgesamt wurde kein Leben gerettet." [165]. Die von den Autorinnen und Autoren genannten Zahlen für die NELSON-Studie beziehen sich jedoch allein auf die Männer, wohingegen in der Metanalyse dieses Berichts bei den Frauen eine Reduktion der Gesamtmortalität nummerisch durchaus erkennbar war (siehe Abbildung 4). In diesem Bericht wurden für die NELSON-Studie sowohl die Daten für Männer als auch für Frauen (16 % der Studienpopulation) berücksichtigt.

Auch insgesamt widersprechen die Ergebnisse zur Gesamtmortalität nicht den Ergebnissen zur lungenkrebsspezifischen Mortalität. So weisen die beiden Schätzer der jeweiligen Metaanalysen in die gleiche Richtung. Zudem liegt die Größenordnung des Schätzers für den absoluten Effekt für die Gesamtmortalität in einer ähnlichen Größenordnung wie der Effekt für die lungenkrebsspezifische Mortalität (siehe Tabelle 3). Es wird daher als wahrscheinlich eingeschätzt, dass sich der Effekt des Low-Dose-CT-Screenings auf die lungenkrebsspezifische Mortalität auch im Gesamtüberleben niederschlägt. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings.

Schaden

Das Auftreten eines UEs infolge einer Operation deutet für sich betrachtet auf einen Schaden hin. Es lagen aber nur sehr wenig Daten zu UEs (aller Behandlungsformen) für die Interventions- und Vergleichsgruppe vor, daher ist der tatsächliche Schaden auf Basis dieser Daten unklar (s. Abschnitt A4.3.5. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abgebildet wird.

Zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden lagen keine Daten vor. Bei falsch-negativen Screeningbefunden wiegen sich die Personen fälschlicherweise in Sicherheit, dass

kein Lungenkrebs vorläge. Die bedeutendste Folge wäre das Ignorieren von Symptomen, was die Diagnostik und anschließende Behandlung verzögern könnte. Sollte dies in einer erhöhten Mortalität resultieren, würde das allerdings im Endpunkt lungenkrebsspezifische Mortalität abgebildet. Insgesamt wird der Einfluss des Fehlens spezifischer Daten zu diesem Endpunkt auf die Nutzen-Schaden-Abwägung als gering eingeschätzt. Bei falsch-positiven Screeningbefunden erleiden Personen einen Schaden durch die Mitteilung eines besorgniserregenden Befunds, durch die sich anschließende Abklärungsdiagnostik und durch die damit einhergehenden Komplikationen. Von 1000 zum Lungenkrebsscreening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern erhalten gemäß den Ergebnissen dieser Bewertung 1 bis 15 Personen eine invasive Abklärungsdiagnostik oder eine Resektion bei anschließendem gutartigem Befund. Die häufigste Komplikation der Lungenbiopsie ist ein Pneumothorax [166]. Je nach Biopsieverfahren und Lokalisation des Lungenrundherds unterscheidet sich das Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax. Einige dieser Personen werden eine Thoraxdrainage benötigen. Dass die Entfernung eines benignen Lungenrundherdes auch Aufschluss über andere Diagnosen geben und zukünftige Komplikationen (z. B. Retentionspneumonie) verhindern kann, ist denkbar. Beispielsweise wurden in der NELSON-Studie Zufallsbefunde in der Screeninggruppe dokumentiert [70]. Eine systematische Untersuchung von Zufallsbefunden durch das Low-Dose-CT-Screening wurde für den vorliegenden Bericht nicht durchgeführt, da Angaben über solche Ereignisse und deren Konsequenzen nur für die Screeninggruppe vorliegen. Es bleibt daher unklar, ob diese Befunde den Personen nutzen oder schaden.

Das Überdiagnoserisiko bezogen auf die Personen mit einer Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase variierte sehr stark zwischen den Studien und lag zwischen 0 % (keine Überdiagnose in der ITALUNG-Studie) und 63 % (in der DLCST-Studie). Die Studien ergaben, dass geschätzt 0 bis 22 von 1000 zum Lungenkrebsscreening eingeladene Personen eine Diagnose für einen Lungenkrebs erhalten, der im Verlauf der restlichen Lebenszeit keine Beschwerden verursacht hätte. Im Vergleich mit den Daten aus der Nutzenbewertung zum Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test ist das Überdiagnoserisiko beim Lungenkrebsscreening geringer. Beim Prostatakrebsscreening erhalten von 1000 Männern, die zum Screening eingeladen werden, geschätzt etwa 35 bis 60 eine Überdiagnose innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren [167]. Dabei erscheint es plausibel, dass die höhere Rate an Überdiagnosen darauf zurückzuführen ist, dass Prostatakrebs meist deutlich langsamer als Lungenkrebs wächst. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, dass die Schätzer für Lungenkrebs-Überdiagnosen geringer sind bei einer etwa nur halb so langen Beobachtungszeit in den Studien. Zu berücksichtigen ist aber auch, dass das Lungenkrebsscreening im Gegensatz zum PSA-Screening auf eine Hochrisikopopulation ausgerichtet ist und nicht für alle Männer einer festgelegten Altersgruppe. Das Nutzen-Schaden-Verhältnis fällt für das Low-Dose-CT-Screening auch im Hinblick auf die karzinomspezifische Mortalität günstiger aus. Das Prostatakarzinomscreening bewahrt nur etwa halb so viele Männer (3 von 1000) davor, innerhalb von ca. 16 Jahren an dem im Screening gesuchten Krebs zu versterben.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Es ist anzunehmen, dass bei Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern die Mitteilung eines auffälligen Befunds die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt. Da dieser Effekt bei falsch-positiven Ergebnissen nur kurzfristig sein dürfte, ist ausschließlich bei den Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern mit richtig-positiven Befunden mit einer relevanten Beeinträchtigung zu rechnen. Der Effekt des Screenings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte sich daher im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abbilden.

Ob die Strahlenexposition eines mehrjährigen Low-Dose-CT-Screenings einschließlich Folgediagnostik zulässig ist, wird aktuell gemäß Strahlenschutzgesetz durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMU) bewertet.

Überlegungen zur Ausgestaltung eines Screeningprogramms

Bei Einführung eines Lungenkrebsscreenings mittels Low-Dose-CT wäre eine Festlegung von Kriterien erforderlich, die eine Hochrisikopopulation definieren. Die 6 europäischen Studien zeigen in Bezug auf die Studienpopulation viele Übereinstimmungen. So wurden durchweg aktive Raucherinnen und Raucher sowie Nichtraucherinnen und Nichtraucher, die vor weniger als 10 Jahren das Rauchen beendet haben, berücksichtigt. Die meisten Studien forderten einen Zigarettenkonsum von mehr als 20 Packungsjahren. Das Alter der Probandinnen und Probanden lag in den Studien in einem Bereich von etwa 50 Jahren bis 75 Jahren. In der deutschen S-3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ wird unter Berücksichtigung der amerikanischen Studie NLST die Hochrisikopopulation etwas enger gefasst und eine Screeningempfehlung ausgesprochen für asymptomatische Personen ohne zusätzliche Risikofaktoren zwischen 55 und 74 Jahren, die insgesamt einen Tabakkonsum von mehr als 30 Packungsjahren aufweisen und weniger als 15 Jahre rauchabstinent sind [5]. Derzeit werden verschiedene Risikoprognosemodelle propagiert, die eine exaktere Auswahl von Hochrisikopersonen ermöglichen sollen [168,169]. Weitere Kriterien, die neben dem Alter und Rauchverhalten zur Auswahl einer Hochrisikoperson herangezogen werden könnten, sind ein niedriger Body-Mass-Index (BMI), Lungenkrebs in der Familienanamnese, andere Krebserkrankungen, selbst berichtete Vorgeschichte einer COPD, Thoraxröntgen in den letzten 3 Jahren, geringer Bildungsstand und afrikanische Abstammung [169].

Da die Angaben zum Rauchverhalten auf einer Selbstauskunft basieren und entscheidend sind für die Auswahl zum Screening, stellt sich die Frage, wie verlässlich diese sind. Die 2-fache Befragung von aktiven und ehemaligen Raucherinnen und Rauchern zu ihrem Rauchverhalten zeigte, dass über kurze Zeiträume die Selbstauskunft überwiegend zuverlässig ist, wenn Standardfragen zur Erfassung der Raucheranamnese verwendet werden [170].

Die Ausgestaltung des Screenings sah in den Studien überwiegend eine jährliche Untersuchung mittels Low-Dose-CT vor. Screeningbegleitend wurden den Teilnehmerinnen und Teilnehmern häufig eine Beratung oder ein Programm zur Raucherentwöhnung angeboten. Hinsichtlich der Untersuchungsstrategie wiesen die eingeschlossenen Studien eine beträchtliche Heterogenität

auf. Dies umfasst die uneinheitliche Einteilung der Screeningbefunde in 2 oder 3 Kategorien („positiv“, „negativ“ und „unbestimmt“) sowie unterschiedliche Definition für diese Kategorien. Je nach Kategorie des Lungenrundherds wurden davon abhängig die sich anschließende Folgediagnostik und die weiteren Untersuchungsintervalle festgelegt. In den Studien kamen unterschiedliche Gerätetypen zum Einsatz. In den meisten Studien erfolgte die Auswertung der CT-Aufnahmen durch 2 Radiologen unabhängig voneinander. In einigen Studien wurde eine computergestützte Volumenmessung durchgeführt. Anhand des Vergleichs der CT-Aufnahmen aus den Verlaufskontrollen wird dabei die Wachstumsrate des Lungenrundherds bestimmt und das Malignitätsrisiko abgeschätzt. Seigneurin et al. [171] beobachteten, dass bei Nutzung einer computergestützten Volumetrie die Wiedereinbestellungsraten niedrig waren bei ähnlichen Detektionsraten von Lungenkrebs. Dies deute darauf hin, dass die Bewertung der Lungenrundherde anhand des Volumens eine genauere Unterscheidung zwischen benigne und maligne erlaube als die Bewertung allein anhand des Durchmessers.

Im Fall einer Einführung eines Low-Dose-CT-Screenings sind Qualitätssicherungsmaßnahmen zu berücksichtigen, dazu zählen einheitliche Protokolle für die Bewertung der CT-Aufnahmen und die sich anschließenden Verlaufskontrollen sowie die Abklärungsdiagnostik. Die Deutsche Röntgengesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin erachten das „Lung Imaging Reporting and Data System“ (Lung-RADS-System), welches vom American College of Radiology entwickelt wurde, als geeignet [172]. Dieses System dient zur Klassifizierung von Lungenrundherden. Die in Abhängigkeit des Befunds notwendigen Verlaufskontrollen und die weitere Abklärungsdiagnostik sind ebenfalls festgelegt [173]. Außerdem sprechen sich die beiden Gesellschaften für die Verwendung einer einheitlichen Volumetrie-Software aus [172]. Da mit der neueren Gerätegeneration die Strahlendosis deutlich verringert werden kann, sollte der Einsatz eines Mehrzeilen-CT-Geräts Voraussetzung für das Screening sein. Die Qualität des Lungenkrebsscreenings sollte fortlaufend geprüft und verbessert werden. Hierfür sind insbesondere die kontrollbedürftigen Befunde, also die Wiedereinbestellungsraten, sowie der Anteil positiver Biopsien an allen durchgeführten Biopsien zu erfassen [174].

Bei Einführung des Screenings ist die Bereitstellung entsprechender Informationsmaterialien mit einer ausgewogenen Darstellung der Vor- und Nachteile eines Low-Dose-CT-Screenings für die Zielgruppe wichtig, um eine informierte Entscheidungsfindung (Shared decision Making) zu ermöglichen [174].

6 Fazit

Ein Einfluss des Lungenkrebsscreenings mittel Low-Dose-CT auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu keinem Screening ist nicht belegt. Für die lungenkrebsspezifische Mortalität liegt ein Hinweis auf einen Nutzen für das Low-Dose-CT-Screening vor. Da die jeweiligen Schätzer für den absoluten Effekt in einer ähnlichen Größenordnung liegen, erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass das Screening auch einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität hat. Es ergibt sich daher in der gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Teilendpunkte für den Endpunkt Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings.

Das Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT kann jedoch unerwünschte Ereignisse verursachen (Anhaltspunkt für Schaden) und führt über falsch-positive Screeningbefunde zu negativen Konsequenzen (Beleg für Schaden). Auch kommt es zu Überdiagnosen (Beleg für Schaden). Daten zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden wurden in den Studien nicht berichtet. Deren Einfluss auf die Nutzen-Schaden-Abwägung wird als gering eingeschätzt. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen nur Daten aus 1 Studie vor und für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.

Das Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT bewahrt schätzungsweise 6 von 1000 Personen (95 %-KI [2; 9]) innerhalb von etwa 9 Jahren davor, an einem Lungenkrebs zu versterben und kann möglicherweise für einen Teil dieser Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer die Lebenszeit verlängern im Vergleich zu keinem Screening. Dem Nutzen hinsichtlich Mortalität steht vornehmlich der Schaden aus falsch-positiven Screeningbefunden und Überdiagnosen gegenüber. Aufgrund falsch-positiver Screeningbefunde kommt es bei wenigstens 1 von 1000 Personen, maximal aber bei 15 von 1000 Personen zu invasiven Prozeduren, die ohne das Screening nicht durchgeführt worden wären. Diese Prozeduren können Komplikationen wie beispielsweise das Auftreten eines Pneumothorax verursachen. Überdiagnosen sind als Schaden infolge der nicht erforderlichen Folgediagnostik und Therapie zu werten inklusive der daraus resultierenden Komplikationen. Das Überdiagnoserisiko liegt in den Einzelstudien zwischen 0 und 22 pro 1000 zum Screening eingeladene Personen. Das Überdiagnoserisiko bei Vorliegen einer Lungenkrebsdiagnose liegt in den Einzelstudien zwischen 0 % und 63 %. Dies unterstreicht, wie wichtig es für ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis ist, mit optimalen Screeningstrategien das Überdiagnoserisiko gering zu halten.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebsscreenings den Schaden überwiegt.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.07.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Lungenkrebsscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 22.07.2019 wurde am 29.07.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.08.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Bestimmung des Überdiagnoserisikos
  - Überdiagnosen bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen: Mittels der Anzahl der Lungenkrebsdiagnosen für den längsten Beobachtungszeitraum ab Randomisierung für die Interventions- und Kontrollgruppe sowie der Anzahl der Lungenkrebsdiagnosen in der Screeningphase in der Interventionsgruppe wurde der Anteil der Überdiagnosen berechnet. Dieser Wert stellt die Häufigkeit von Überdiagnosen als Anteil der Überdiagnosen an allen in der Interventionsgruppe während des Screenings gefundenen Lungenkrebsdiagnosen dar.

  - Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen: Die Anzahl der Lungenkrebsdiagnosen wurde jeweils für den längsten Beobachtungszeitraum ab der Randomisierung zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen. Mithilfe der Differenz wurde geschätzt, zu wie viel zusätzlichen Lungenkrebsdiagnosen das Screening führt. Die zusätzlichen Lungenkrebsdiagnosen (zum Zeitpunkt der längsten Beobachtung) wurden in Beziehung gesetzt zur Anzahl der eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Screeninggruppe.
  - Grundsätzlich kann es sich bei Diagnosen, die durch ein Screening gestellt werden, um Überdiagnosen handeln. Bei der Quantifizierung des Anteils von Überdiagnosen und der Bestimmung der Standardfehler kann es aufgrund der mathematischen Schätzung zu negativen Werten kommen. Solche Schätzungen wurden auf 0 gesetzt.

- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.3: Das Auftreten von Lungenkrebs wurde nicht als separater Morbiditätsendpunkt betrachtet. Da die Angaben zum Auftreten von Lungenkrebs die Grundlage für die Berechnung der Überdiagnosen darstellen, wurden diese allein unter dem Endpunkt Überdiagnosen betrachtet und werden somit nur als Schaden gewertet.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.3: Lag für Studien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, so wurde auf die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse verzichtet, weil sich das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse überträgt.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.4: Da die berücksichtigten Studien keine ausreichend vergleichbaren Studiendesigns aufweisen, um für eine Metaanalyse ein Modell mit festem Effekt zugrunde legen zu können, wird davon ausgegangen, dass in den Metaanalysen ein Modell mit zufälligen Effekten angemessen ist. Der bevorzugte Schätzer von Knapp und Hartung liefert allerdings im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle. In dieser Situation wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall der Schätzung nach Knapp und Hartung- schmaler ist als die Schätzung mittels DerSimonian-Laird. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall der Schätzung nach Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) vollständig in der Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung zur Ableitung einer Nutzenaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (evtl. mit Varianzkorrektur) nicht dargestellt oder liefert ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis, wird geprüft, ob die Schätzung nach DerSimonian und Laird ein signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, so erfolgt eine Nutzenaussage über die Gleichgerichtetheit der Effekte in den Studien der Metaanalyse. Ist die Schätzung nach DerSimonian und Laird

nicht statistisch signifikant, so wird auf die Betrachtung der Gleichgerichtetheit verzichtet und geschlussfolgert, dass kein Anhaltspunkt für einen Effekt vorliegt.

- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.5: Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening wurde auf die Endpunkte Mortalität (Gesamtmortalität und lungenkrebsspezifische Mortalität) und Überdiagnosen begrenzt. Für die Endpunkte UEs, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden wird die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse für nicht sinnvoll erachtet. Es ist anzunehmen, dass Teilnehmerinnen und Teilnehmer die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen eines Röntgenthorax-Screenings anders bewerten als bei keinem Screening. Darüber hinaus wird angezweifelt, dass ein Röntgenthorax-Screening ein adäquater Vergleichskomparator ist, um den Effekt des Low-Dose-CT-Screenings (im Vergleich zu keinem Screening) hinsichtlich des Auftretens von UEs im Vergleich zu keinem Screening untersuchen zu können.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.3: Mit Ausnahme invasiver Abklärungsinterventionen bei falsch-positiven Befunden wurden Art und Anzahl der Interventionen, die als direkte Folge des Screenings auftreten, nicht als Endpunkte extrahiert. Zur Begründung siehe Abschnitt A4.3.3.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.3: Angaben zu invasiven Prozeduren bei benignen bzw. falsch-positiven Befunden wurden nur als Endpunkte extrahiert, wenn zum Erhebungszeitpunkt das Screening (größtenteils) abgeschlossen war. Ziel war es, den Schaden darzustellen, der durch das gesamte Screening entsteht.
- Berechnung der absoluten Angaben: Zur Berechnung der absoluten Effekte wurde der gemeinsame Inzidenzdichtequotient aus der Metaanalyse auf das mediane Risiko in der Kontrollgruppe (Basisrisiko) angewendet.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen. Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [175] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit aktiven oder ehemaligen Raucherinnen und Rauchern ohne Verdacht auf Lungenkrebs aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist das Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT. Als Vergleichsintervention gilt kein (bzw. kein systematisches) Screening. Auch ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse als Vergleichsintervention berücksichtigt.

Für ein Lungenkrebsscreening mittels Röntgenthorax gibt es keinen Nutzennachweis. Die Ergebnisse der PLCO-Studie geben Anlass zur Annahme der Vergleichbarkeit keines Screenings und eines Screenings mittels Röntgenthorax [7]. Daher werden entsprechende Sensitivitätsanalysen geplant (siehe Abschnitt A2.3.5).

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität, lungenkrebsspezifische Mortalität),
- Morbidität (zum Beispiel Auftreten des Lungenkarzinoms),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-

unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	aktive oder ehemalige Raucherinnen und Raucher ohne Verdacht auf Lungenkrebs (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: kein (bzw. kein systematisches) Screening auf Lungenkrebs oder ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [176] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [177] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CT: Computertomografie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Teilnehmerinnen und

Teilnehmer diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Identifizierung relevanter Screeningstudien und durch Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wird in einem 1. Schritt eine fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es, 1 oder mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersichten auszuwählen, aus der oder denen Primärstudien identifiziert und anschließend bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien des Berichtes selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von der verwendeten systematischen Übersicht oder den verwendeten systematischen Übersichten allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen. In einem 2. Schritt erfolgt dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt wird.

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suche nach relevanten systematischen Übersichten erfolgt in den Datenbanken MEDLINE sowie Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 6 Jahre. Es werden hochwertige und aktuelle systematische Übersichten gesucht, die der Fragestellung des Berichts entsprechen. Die Kriterien für die Berücksichtigung dieser systematischen Übersichten orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Primärstudien (siehe Abschnitt A2.1) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselektion verwendeten Einschlusskriterien.

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Primärstudien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt. Diese erfolgt für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht abgedeckt wird. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der fokussierten Informationsbeschaffung

Die im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung identifizierten systematischen Übersichten werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer gesichtet und dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aus der relevanten systematischen Übersicht werden anschließend die jeweils eingeschlossenen Primärstudien extrahiert und auf ihre Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) geprüft. Die Selektion der eingeschlossenen Primärstudien aus der systematischen Übersicht erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der umfassenden Informationsbeschaffung

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Bewertung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien

Es wird 1 oder werden mehrere aktuelle systematische Übersichten herangezogen, die die Einschlusskriterien des Berichtes erfüllen und die eine hohe Qualität bei der Informationsbeschaffung gewährleisten. Die Qualität der Informationsbeschaffung wird anhand von Punkt 3 der AMSTAR-Checkliste geprüft [178].

A2.3.2 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.3.4 bis A2.3.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer basieren, das heißt, wenn der Anteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen und Teilnehmer zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Teilnehmerin oder des Teilnehmers sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.4 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [179] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0{,}05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [180]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0{,}05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.6).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [181] angewendet werden. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.5 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

Für die Fragestellung dieser Bewertung ist der Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening relevant. Zusätzlich werden Studien betrachtet, in denen als Vergleichsintervention ein Screening mittels Röntgenthorax durchgeführt wurde. Die metaanalytische Zusammenfassung beider Vergleichsinterventionen gemeinsam im Vergleich zum Low-Dose-CT-Screening wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, ob diese Studien zusätzliche Informationen zur Fragestellung des Berichts liefern können. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Teilnehmergruppen und Screeningspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Raucherstatus,
- Tabakkonsum (z. B. Packungsjahre),

- Ausgestaltung des Screenings (zum Beispiel Screeningintervall, Anzahl der Screeningrunden).

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Teilnehmerinnen und Teilnehmern eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

A2.3.7 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte[a]		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

In einem 1. Schritt wurden aktuelle hochwertige systematische Übersichten in bibliografischen Datenbanken gesucht, aus denen Primärstudien identifiziert werden sollten.

Die Suchstrategien für die Suche in diesen Datenbanken befinden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 30.01.2019 statt.

Von den 11 eingeschlossenen systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde 1 systematische Übersicht (Snowsill 2018 [12]) als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die durchgeführte Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Kapitel A7.

Aus dieser systematischen Übersicht konnten 12 Primärstudien extrahiert werden, die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). Die Studie Lung Search erfüllte nicht die Einschlusskriterien bezüglich der Prüfintervention [182]. Bei 2 Studien (Depiscan 2007 [163] und Garg 2002 [162]) handelte es sich um Studien ohne berichtete Ergebnisse bzw. ohne relevante Ergebnispublikationen (siehe Abschnitt A3.1.5). 3 Publikationen zu relevanten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2. In der systematischen Übersicht aufgeführte Kongressabstracts wurden nicht betrachtet. Somit wurden insgesamt 9 Primärstudien (92 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem 2. Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum, der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierte systematische Übersicht abgedeckt war (ab 2017).

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche fand am 23.07.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

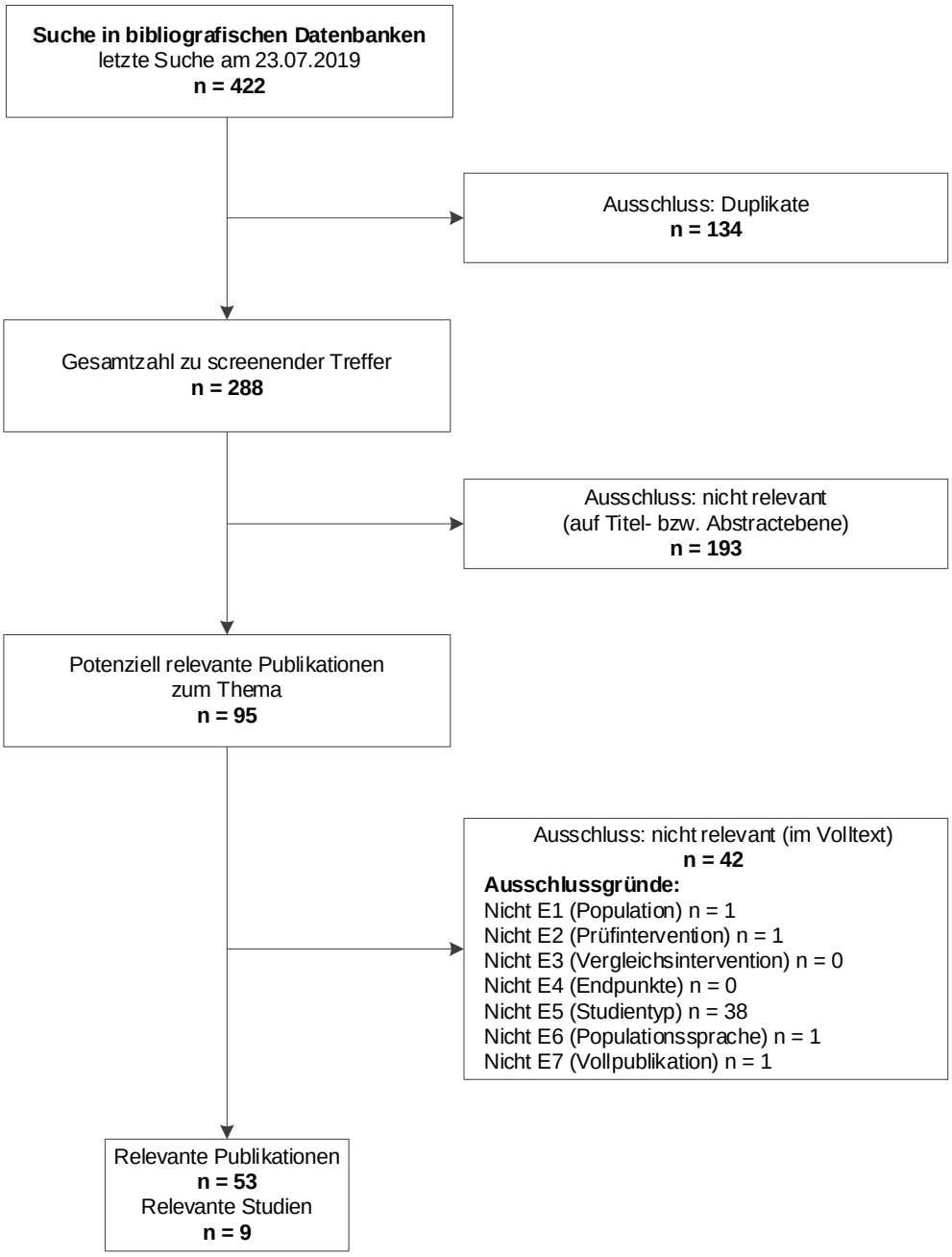

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
DANTE	Nct00420862	ClinicalTrials.gov [183]	nein
DLCST	Nct00496977	ClinicalTrials.gov [184]	nein
ITALUNG	Nct02777996	ClinicalTrials.gov [185]	nein
LSS	Nct00006382	ClinicalTrials.gov [186]	nein
LUSI	Isrctn30604390	ISRCTN Registry [187]	nein
MILD	Nct02837809	ClinicalTrials.gov [188]	nein
NELSON	Ntr636	Netherlands Trial Register [189]	nein
NLST	Nct00047385	ClinicalTrials.gov [190]	ja [132]
UKLS	Isrctn78513845	ISRCTN Registry [191]	nein

In den Studienregistern wurden zusätzlich 2 laufende, 1 abgeschlossene und 2 Studien mit unklarem Status ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.3. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 25.07.2019 statt.

A3.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.3.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.3.2 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.3.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Depiscan 2007	▪ aktueller Status der Studie ▪ Ergebnisse zu weiteren Endpunkten	nein	-
Garg 2002	▪ aktueller Status der Studie ▪ Ergebnisse zu weiteren Endpunkten	nein	-
NELSON	▪ geplante Veröffentlichung weiterer Ergebnisse, insbesondere (Lungenkrebs-) Mortalität nach 10 Jahren Follow-up ▪ Bitte um Übersendung von Daten, sofern keine zeitnahe Veröffentlichung erfolgt	ja	▪ zeitnahe Veröffentlichung ist geplant
	▪ Bitte um Übermittlung des zur Veröffentlichung eingereichten Manuskriptes mit Daten zur Mortalität	ja	▪ Manuskript kann nicht vorab zur Verfügung gestellt werden. Die Autoren gehen von einer baldigen Veröffentlichung aus.

A3.1.3.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten (Tabelle 8):

Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
NELSON	[91]
NLST	[103]

Es handelt sich bei beiden Dokumenten um Publikationen zu bereits bekannten Studien. Die Publikation von de Koning 2020 [91] zur NELSON-Studie wurde von den Autoren angekündigt und nach Durchführung der systematischen Recherche veröffentlicht. Bei Aberle 2011 [103] handelt es sich um eine Designpublikation zur NLST-Studie, welche über die Sichtung der Referenzen von eingeschlossenen Publikationen entdeckt wurde.

A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 9 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	**Verfügbare Dokumente**	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**
DANTE	ja [92-96]	ja [183] / nein
DLCST	ja [24-34]	ja [184] / nein
ITALUNG	ja [35-42]	ja [185] / nein
LSS	ja [97-100]	ja [186] / nein
LUSI	ja [43-46]	ja [187] / nein
MILD	ja [47-52]	ja [188] / nein
NELSON	ja [53-91]	ja [189] / nein
NLST	ja [101-131,133-161]	ja [190] / ja [132]
UKLS[a]	ja [14-23]	ja [191] / nein
a: Es handelt sich um eine Machbarkeitsstudie, die für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde, da keine verwertbaren Ergebnisse berichtet wurden. Auf eine weitergehende Darstellung der UKLS wird daher in den folgenden Tabellen verzichtet.		

A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für die Studien mit unklarem Status (Depiscan 2007 und Garg 2002) wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Tabelle 7). Sie konnten mit den zur Verfügung stehenden Informationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	**Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat**	**Studientyp**	**Geplante Fallzahl**	**Status (ggf. geplantes Studienende)**
Depiscan 2007	Publikation [163]	RCT	1000/Jahr	unklar
Garg 2002	Publikation [162]	RCT	400	unklar
JECS	Studienregistereintrag, Jprn-umin000005909 [192][a]	RCT	27 000	laufend (k. A.)
LUCAS	Studienregistereintrag, Isrctn58557945 [193]	RCT	2000[b]	abgeschlossen
Nct00006087	Studienregistereintrag, Nct00006087 [194]	RCT	1000	unklar[c]
Nct02898441	Studienregistereintrag, Nct02898441 [195]	RCT	6000	unklar[c] (12/2018)
Yorkshire Lung Screening Trial	Studienregistereintrag, Isrctn42704678 [196]	RCT	6892	laufend (07/2024)

a: weitere Informationen zum Studiendesign in [197]
b: Information aus [164]
c: Die Einordnung als „unklar“ ist dadurch begründet, dass entweder: (1) die Studie laut Studienregistereintrag als laufend gekennzeichnet ist, das geplante Studienende zum Zeitpunkt der Recherche jedoch bereits in der Vergangenheit lag; (2) die Studie laut Registereintrag ausgesetzt wurde und möglicherweise weitergeführt wird oder (3) der Status der Studie im Register als „unknown“ angegeben wurde.“
k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die laufende JECS-Studie aus Japan [192] mit einer geplanten Fallzahl von 27 000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern könnte gegebenenfalls weitere Erkenntnisse liefern. Allerdings bleibt abzuwarten, ob das Einschlusskriterium Population zu 80 % erfüllt wird, denn im Unterschied zu den im Bericht eingeschlossenen Studien wurden auch Nichtraucherinnen und Nichtraucher eingeschlossen und keine Mindestmenge an gerauchten Packungsjahren gefordert, sondern eine Maximalmenge (< 30 Packungsjahre). Die Studie untersucht den Effekt des Low-Dose-CT-Screenings bei Nicht- und Wenigraucherinnen und -rauchern [197]. Daher können die Ergebnisse nur herangezogen werden, sofern eine getrennte Ergebnisdarstellung für Raucherinnen und Raucher und Nichtraucherinnen und Nichtraucher erfolgt.

Zudem gibt es 1 weitere laufende Studie (Yorkshire Lung Screening Trial), die möglicherweise dazu geeignet ist, die Datenlage in einigen Jahren zu verbessern.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / geplante Beobach-tungsdauer (seit Randomisierung)	Relevante Endpunkte[a]
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening							
DANTE	RCT, multi-zentrisch	2811 ▪ 1403[b] Inter-ventionsgruppe ▪ 1408[b] Ver-gleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT-Screening ▪ bei Studienbeginn Röntgenthorax und Sputumzytologie	▪ kein Screening ▪ jährliche klinische Untersuchung ▪ bei Studienbeginn Röntgenthorax und Sputumzytologie	Italien, März 2001 bis Februar 2006	4 Jahre / mindestens 7 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität **sekundär:** Lungenkrebsinzidenz, Resektionsrate
DLCST	RCT, mono-zentrisch	4104 ▪ 2052 Inter-ventionsgruppe ▪ 2052 Ver-gleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT-Screening ▪ jährlicher Lungen-funktionstest	▪ kein Screening ▪ jährlicher Lungen-funktionstest	Dänemark, Oktober 2004 bis März 2006	4 Jahre / 10 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität **sekundär:** Gesamtmortalität, Lungen-krebsinzidenz, falsch-positive Screeningbefunde, gesund-heitsbezogene Lebensqualität
ITALUNG	RCT, multi-zentrisch	3206 ▪ 1613 Inter-ventionsgruppe ▪ 1593 Ver-gleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT-Screening ▪ Angebot eines Programms zur Raucherentwöhnung	▪ kein Screening ▪ Angebot eines Programms zur Raucher-entwöhnung	Italien, 2004 bis 2006	3 Jahre / 10 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität **sekundär:** Gesamtmortalität, Überdiagnosen
LUSI	RCT, mono-zentrisch	4052 ▪ 2029 Inter-ventionsgruppe ▪ 2023 Ver-gleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT-Screening ▪ Angebot einer Beratung zur Raucherentwöhnung	▪ kein Screening ▪ Angebot einer Beratung zur Raucher-entwöhnung	Deutschland, Oktober 2007 bis April 2011	4 Jahre / 9 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität **sekundär:** keine definiert

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / geplante Beobachtungsdauer (seit Randomisierung)	Relevante Endpunkte[a]
MILD	RCT, mono-zentrisch[c]	4099[d] ▪ 2376 Interventionsgruppe ▫ jährlich: 1190 ▫ 2-jährlich: 1186 ▪ 1723 Vergleichsgruppe	▪ LD-CT-Screening mit 2 Studienarmen: ▫ jährliches und ▫ 2-jährliches Screening ▪ bei Studienbeginn Lungenfunktionstest ▪ Angebot eines Programms zur Raucherentwöhnung	▪ kein Screening ▪ bei Studienbeginn Lungenfunktionstest ▪ Angebot eines Programms zur Raucher-entwöhnung	Italien, September 2005 bis Januar 2011	6,2 Jahre[e] / 10 Jahre[f]	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität **sekundär:** Lungenkrebsinzidenz, Prozeduren für benigne Lungenerkrankungen
NELSON	RCT, multi-zentrisch	15 792 ▪ 7900 Interventionsgruppe ▪ 7892 Vergleichsgruppe	▪ LD-CT-Screening, mit Intervallen von 1, 2 und 2,5 Jahren ▪ bei Studienbeginn Lungenfunktionstest ▪ Angebot einer Beratung zur Raucherentwöhnung	▪ kein Screening ▪ Stichprobe bei Studienbeginn: Lungenfunktionstest ▪ Angebot einer Beratung zur Raucher-entwöhnung	Niederlande und Belgien, 2003 (1. Welle) und 2005 (2. Welle)	5,5 Jahre / 10 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität **sekundär:** gesundheitsbezogene Lebensqualität
Low-Dose-CT versus Röntgenthorax							
LSS	RCT, multi-zentrisch	3318 ▪ 1660 Interventionsgruppe ▪ 1658 Vergleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT Screening	▪ jährliches Röntgenthorax Screening	USA, September 2000 bis November 2000	1 Jahr / k. A.	**primär:** Machbarkeit einer Lungenkrebsstudie hinsichtlich Rekrutierung, Durchführung der Interventionen und Kontamination, Prävalenz auffälliger Befunde, Ausmaß des diagnostischen Follow-ups nach auffälligen Befunden

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / geplante Beobach-tungsdauer (seit Randomisierung)	Relevante Endpunkte[a]
NLST	RCT, multi-zentrisch	53 454 ▪ 26 722 Inter-ventionsgruppe ▪ 26 732 Ver-gleichsgruppe	▪ jährliches LD-CT-Screening	▪ jährliches Röntgenthorax-Screening	USA, September 2002 bis April 2004	2 Jahre / mindestens 5 Jahre	**primär:** lungenkrebsspezifische Mortalität **sekundär:** Gesamtmortalität, Lungenkrebsinzidenz

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Angabe weicht von Ergebnistabellen ab. Nach der Randomisierung wurde ein Teil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in Interventions- und Kontrollgruppe wegen Registrierungsfehlern, mangelnder Einwilligungen und Nichteignung ausgeschlossen.
c: Studie war multizentrisch geplant, wurde aufgrund finanzieller und organisatorischer Restriktionen jedoch monozentrisch durchgeführt.
d: Studie war ursprünglich mit 10 000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern geplant.
e: Ursprünglich war eine Screeningdauer von 10 Jahren geplant.
f: berichtete Beobachtungsdauer; geplante Beobachtungsdauer unklar
CT: Computertomografie; k. A.: keine Angaben; LD: low-dose; N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie

Tabelle 12: Interventionsbeschreibung Teil 1 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Einladungsverfahren / Rekrutierungsansatz	Follow-up
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening		
DANTE	Rekrutierung von Freiwilligen durch Empfehlungen durch Ärztinnen und Ärzte, Massenversand, Anzeigenblätter und lokale Medien. Erfassung der Rauchgewohnheiten, Arbeitshistorie, Gesundheitszustand und Anamnese über einen Fragebogen	Jährliche klinische Untersuchung in einem Zeitraum von 4 Jahren für Interventions- und Vergleichsgruppe, danach Follow-up durch Telefoninterviews. Es erfolgen eine Verknüpfung mit dem lokalen Gesundheitsregister zur Erfassung von Todesdaten nach dem aktiven Follow-up und eine Überprüfung durch Krankenakten.
DLCST	Rekrutierung von Freiwilligen über Anzeigen in kostenlosen Zeitungen. Die Erfassung der Rauchgewohnheiten erfolgte über einen Fragebogen.	Bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern beider Gruppen wurden jährlich anhand von Fragebogen Angaben zu Gesundheit, Lebensstil, Rauchgewohnheiten und psychosozialen Konsequenzen des Screenings erhoben. Der Vitalstatus aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurde jährlich im dänischen zentralen Personenregister überprüft. Bei einem Todesfall wurden Informationen aus dem dänischen Todesursachenregister angefordert sowie Informationen aus Krankenhausakten, Autopsieberichten und von Allgemeinmedizinern. Zum Auftreten von Lungenkrebs wurde jährlich das dänische Lungenkrebsregister herangezogen. Aktive Teilnehmerinnen und Teilnehmer und Aussteiger wurden für 10 Jahre (seit Randomisierung) oder bis zum Tod nachverfolgt. 5 Jahre nach der letzten CT-Aufnahme in der Interventionsgruppe wurden Anfragen an das dänische Lungenkrebsregister, das dänische Krebsregister, das dänische Register für Todesursachen und an das dänische Pathologie-Register gestellt.
ITALUNG	Rekrutierung von Freiwilligen über kooperierende Hausarztpraxen. Die Erfassung der Rauchgewohnheiten erfolgte über einen Fragebogen.	Nach 4 Jahren erfolgten Telefoninterviews mit den Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder der bzw. dem behandelnden Allgemeinmediziner(in). Zudem erfolgte eine Verknüpfung mit dem lokalen Krebsregister zur Erfassung von Tumorinzidenz und Mortalität.
LUSI	Stichprobe aus Bevölkerungsregistern Die Erfassung der Rauchgewohnheiten erfolgte über einen Fragebogen, der per Post zugeschickt wurde.	Nach den 5-jährlichen Screening-Untersuchungen der Interventionsgruppe erhielten beide Gruppen für weitere 5 Jahre ein jährliches Follow-up durch per Post versandte Fragebogen. Außerdem erfolgte wiederholt eine Verknüpfung des Krebsregisters mit dem lokalen Einwohnermelderegister.
MILD	Rekrutierung über Anzeigen und Artikel in Presse und Fernsehen, Prüfung der Eignung über Fragebogenabfrage per Telefon, Fax, E-Mail oder Internet In beiden Gruppen Abfrage der Rauchgewohnheiten, persönlicher und familiärer Krankengeschichte sowie Bemühungen zur Beendigung des Rauchens	Aktives Follow-up per Telefon und Verknüpfung mit dem Krebsregister der Lombardei. Die Abfrage von Sterbeurkunden erfolgte über das Italienische Zentralamt für Statistik.

Tabelle 12: Interventionsbeschreibung Teil 1 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Einladungsverfahren / Rekrutierungsansatz**	**Follow-up**
NELSON	Stichprobe aus Bevölkerungsregistern Erfassung der Rauchgewohnheiten erfolgte über einen Fragebogen, der per Post zugeschickt wurde.	Follow-up-Daten wurden durch nationale Register nach 5, 7, 10 und 11 Jahren erhoben. Des Weiteren erfolgte eine Verlinkung mit einer bevölkerungsbezogenen Datenbank bez. u. a. Todesdatum und -ursachen belgischer Teilnehmer.
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening		
LSS	Rekrutierung von Freiwilligen über Massenversand, Poster, Anzeigen, Empfehlung durch Ärztinnen und Ärzte Erfassung der Rauchgewohnheiten wurde nicht beschrieben.	Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer füllten etwa gleichzeitig mit dem 2. Screening ein Formular aus, mit dem weitere Lungenkrebsfälle erfasst werden sollten, die nach einem negativen oder fehlenden 1. Screening (= Baselinescreening) diagnostiziert wurden. Nach einem negativen Screeningbefund in der 2. Screeningrunde erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer kein weiteres Follow-up. Im Jahr 2007 erfolgte eine Verlinkung aller Teilnehmer mit dem Mortalitätsregister National Death Index bis einschließlich 2005.
NLST	Rekrutierung über gezielte Anschreiben, Anzeigen in Radio, Fernsehen und Internet, gezielte Ansprache lokaler Gruppen und Verbände, über Informationskanäle des National Cancer Institutes und der American Cancer Society, institutionelle Internetseiten, gezielte Rekrutierung von Minderheiten.	Der Vitalstatus der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurde bis zum 31.12.2009 anhand von Fragebogen jährlich (LSS) oder halbjährlich (ACRIN) abgefragt. Der Vitalstatus der Lost-to-Follow-up-Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurde mit Todesregisterdaten abgeglichen. Todesfälle wurden mit Daten aus Totenscheinen abgeglichen.
CT: Computertomografie		

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening	
DANTE	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 5 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr ▪ Zusätzlich Röntgenthorax durch Radiologen ohne Kenntnis des CT-Befunds und 3-Tages-Sputumzytologie zur Baseline **CT-Gerät:** ▪ Einzelschicht- und (seit 2003) Mehrschicht-CT-Geräte **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: 5 mm (Rekonstruktionsintervall: 3 mm); bei Folgeuntersuchung aufgrund eines auffälligen Befundes hochauflösendes CT (Rekonstruktionsintervall 1 mm) ▪ Dosis: k. A. **Befundung / Auswertung:** ▪ Die Auswertung der Bilder erfolgte durch 2 Radiologen unabhängig voneinander. Im Falle einer Nichtübereinstimmung erfolgte ein Konsens durch Hinzuziehen des örtlichen Studienkoordinators. **Untersuchungsstrategie:** **Negativer Befund:** ▪ Lungenrundherde < 5 mm Durchmesser, pleurale Plaques, diffuse Emphyseme, Emphysembullae, Milchglasinfiltrate, Bronchiektasen, Lungenfibrose oder andere kleinere Auffälligkeiten ▫ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Auffälliger Befund:** ▪ Auffälligkeiten des Herzens, der Aorta oder mediastinaler Strukturen ohne Bezug zu Lungenkrebs, die weiterer Abklärung bedürfen, wurden dokumentiert. ▪ Lungenrundherd < 10 mm Durchmesser mit glatter Kontur ▪ diagnostisches Follow-up: LD-CT nach 3, 6 und 12 Monaten **Positiver Befund:** ▪ nicht kalzifizierte Lungenrundherde ≥ 10 mm Durchmesser sowie kleinere Lungenrundherde bei Vorliegen unscharfer Begrenzungen ▪ nicht noduläre Läsionen wie Hilusmasse, fokale Milchglasinfiltrate, Alektase mit Beteiligung großer Lungenbezirke, endobronchiale Läsionen, mediastinale Adenopathien, Pleuraergüsse oder Pleuramassen ▪ Diagnostische Folgeuntersuchungen positiver Befunde mittels hochauflösenden CT: ▫ Lungenrundherde ≥ 6 mm und ≤ 10 mm Durchmesser: orale Antibiotika und erneutes hochauflösendes CT nach 6 bis 8 Wochen, ohne Regression Beobachten der Läsion oder Durchführen invasiver Prozeduren zur Gewebeuntersuchung (Bronchoskopie, Feinnadelbiopsie oder VATS) ▫ Lungenrundherde > 10 mm und ≤ 20 mm Durchmesser: orale Antibiotika und hochauflösendes CT nach 6 bis 8 Wochen, ohne Regression PET-Scan für feste Läsionen oder Beobachten der Läsion oder Durchführen invasiver Prozeduren zur Gewebeuntersuchung (Bronchoskopie, Feinnadelbiopsie, VATS oder Thorakotomie) ▫ Lungenrundherde > 20 mm Durchmesser: gegebenenfalls orale Antibiotika und hochauflösendes CT oder kontrastmittelverstärkte CT und PET-Scan; bei positivem PET-Scan Gewebediagnostik durch Bronchoskopie, Feinnadelbiopsie, VATS oder Thorakotomie; bei negativem PET-Scan enge Beobachtung mit Biopsie bei Progression der Läsion

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Diagnosesicherung: ▪ Im Allgemeinen war die Art der Folgeuntersuchungen nicht fest vorgeschrieben, sondern als Empfehlung gedacht. Je nach persönlichen Präferenzen, Erfahrung und Verfügbarkeit der Geräte wurden Anpassungen vorgenommen.
	Vergleich: ▪ Röntgenthorax und 3-Tages-Sputumzytologie zur Baseline ▪ im Folgenden jährliche Einladung zum medizinischen Interview per Telefon. Ebenfalls jährlich stattfindendes klinisches Review über 4 Jahre. **Diagnostische Folgeuntersuchungen:** ▪ Röntgenthorax zusätzlich zur medizinischen Befragung bei Auffälligkeiten oder Atembeschwerden
DLCST	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden 5 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr **CT-Gerät:** ▪ Mehrschicht-CT-Geräte: 16-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: 1,5 mm ▪ geschätzte durchschnittliche effektive Dosis: 1 mSv[a] **Befundung / Auswertung:** ▪ Alle CT-Aufnahmen wurden von 2 zertifizierten Radiologinnen bzw. Radiologen ausgewertet. Im Fall einer Unstimmigkeit wurde ein Konsens erzielt. Die Befunde wurden wöchentlich diskutiert von den beteiligten Radiologinnen und Radiologen, Lungenfachärztinnen und Lungenfachärzten und einer Chirurgin bzw. einem Chirurgen. **Untersuchungsstrategie:** ▪ Alle Lungenrundherde wurden zu Beginn gemäß Ort, Größe und Form 1 von 4 Kategorien zugeordnet. ▪ In Inzidenzscreenings (ab der 2. Screeningrunde) wurden Lungenrundherde zusätzlich als neu oder bereits vorhanden, als solide, nicht solide oder teilsolide charakterisiert. Die Größe wurde durch lineare Messung und computergestützte Volumenmessung bewertet. ▪ Das Wachstum wurde definiert als eine Volumenzunahme von mindestens 25 %. Zur Bestimmung der Wachstumsrate wurde die Volumenverdopplungszeit (VDT) verwendet und als Ergänzung zur Entscheidungsfindung berücksichtigt. ▪ VDT < 400 Tage: schnelles Wachstum; erhöhter Verdacht auf Malignität ▪ VDT > 400 Tage: langsames Wachstum, verminderter Verdacht auf Malignität **Negativer Befund:** **Kategorie 1** ▪ Lungenrundherde mit benigner Charakterisierung ≤ 15 mm Durchmesser ▪ kalzifizierte Lungenrundherde ≤ 20 mm Durchmesser ▪ diagnostisches Follow-up: Dokumentation, Fortsetzung des regulären Screenings **Kategorie 2** ▪ keine Lungenrundherde ▪ Lungenrundherde < 5 mm Durchmesser ▪ diagnostisches Follow-up: Dokumentation, Fortsetzung des regulären Screenings

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Positiver Befund: **Kategorie 3** ▪ Lungenrundherde 5–15 mm Durchmesser ohne benigne Eigenschaften, bestätigt durch erneuten LD-CT-Scan nach 3 Monaten **Kategorie 4** ▪ Lungenrundherde > 15 mm Durchmesser **Kategorie 5** ▪ schnell wachsende Lungenrundherde (> 25 % Volumenzunahme): diagnostische Folgeuntersuchungen positiver Befunde: ▪ Die diagnostische Abklärung wurde vom Lungenfacharzt zusammen mit Radiologen entschieden. Bei unbestimmten Lungenrundherden wurde oft ein FDG-PET-CT durchgeführt. Vor invasiven Prozeduren wurde ein Kontrastmittel-CT angeordnet. Je nach Resultat der initialen Prozeduren umfasste die individuelle Abklärung z. B. Bronchoskopien, Feinnadelbiopsien, endobronchialen oder endoösophagealen Ultraschall, VATS oder Mediastinoskopie. **Diagnosesicherung:** FDG-PET, VATS u. a. Prozeduren wurden durchgeführt zur Bestimmung des Krankheitsstadiums. Das finale Staging der Erkrankung wurde gemäß Zytologie und Histologie des Tumors und den Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (7. Edition). durchgeführt.
	Vergleich: ▪ kein Screening ▪ Bei einem klinischen Verdacht auf Lungenkrebs wurde gemäß den dänischen nationalen Richtlinien verfahren.
ITALUNG	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 4 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr **CT-Gerät:** ▪ Einzel- und Mehrschicht-CT-Geräte **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: ≤ 3 mm ▪ durchschnittliche effektive Dosis pro Jahr: ▫ Mehrschicht-CT: 0,83 mSv/Teilnehmer ▫ Einzelschicht-CT: 1,46 mSv/Teilnehmer (3 mm Kollimation) oder 1,78 mSv/Teilnehmer (10 mm Kollimation) ▪ durchschnittliche effektive Dosis über alle Screeningrunden hinweg: ▫ CT-Scans und Abklärungsdiagnostik: 6,2–6,8 mSv/Teilnehmer ▫ CT-geleitete Feinnadelbiopsie, pro Scan: 0,9 mSv bei Mehrschicht-CT; 2,1 mSv bei Einzelschicht-CT **Befundung / Auswertung:** ▪ Begutachtung der CT-Bilder durch 2 Radiologen unabhängig voneinander

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Untersuchungsstrategie: **Negativer Befund:** ▪ kein Lungenrundherd / keine fokalen Anomalien ▪ solide, nicht kalzifizierte Lungenrundherde < 5 mm ▪ klare, nicht solide Lungenrundherde < 10 mm ▪ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Auffälliger Befund:** ▪ Auftreten eines neuen Lungenrundherds ≤ 3 mm: diagnostisches Follow-up LD-CT nach 6 Monaten ▪ Auftreten eines neuen Lungenrundherds 3–5 mm: diagnostisches Follow-up LD-CT nach 3 Monaten **Positiver Befund:** ▪ solide, nicht kalzifizierte Lungenrundherde ≥ 5 mm Durchmesser ▪ nicht solide Lungenrundherde ≥ 10 mm Durchmesser ▪ teilsolide Lungenrundherde Diagnostische Folgeuntersuchungen positiver Befunde im Baselinescreening: ▪ solide, nicht kalzifizierte Lungenrundherde ≥ 8 mm Durchmesser und nicht solide, nicht kalzifizierte Lungenrundherde > 10 mm Durchmesser, persistierend nach antibiotischer Therapie: FDG-PET, Untersuchung einzelner großer Läsionen ggf. direkt mittels CT-geleiteter Feinnadelbiopsie oder faseroptischer Bronchoskopie ▫ PET-positive Lungenrundherde: Feinnadelbiopsie; negativer oder unbestimmter Befund: Follow-up LD-CT nach 3 Monaten ▫ PET-negative Lungenrundherde: Follow-up LD-CT nach 3 Monaten; negativer Befund: Fortsetzung des regulären Screenings ▪ solider oder teilsolider nicht kalzifizierter Lungenrundherd 5–7 mm Durchmesser: LD-CT nach 3 Monaten ▫ signifikantes Wachstum: FDG-PET oder CT-geleitete Feinnadelbiopsie bei peripheren Lungenrundherden bzw. faseroptische Bronchoskopie bei nicht peripheren Lungenrundherden ▪ fokale Anomalien, die mit entzündlichen Erkrankungen einhergehen: antibiotische Therapie und Follow-up LD-CT nach 1 Monat ▫ vollständige Auflösung der Abnormalität: Fortsetzung des regulären Screenings ▫ unvollständige oder fehlende Auflösung der Abnormalität: antibiotische Therapie und Follow-up LD-CT nach 2 Monaten Diagnostische Folgeuntersuchungen positiver Befunde bei anschließenden Screeningrunden: ▪ Lungenrundherd ≥ 5 mm Durchmesser oder bei Vorliegen multipler fokaler solider oder nicht solider Anomalitäten, die mit entzündlichen Erkrankungen einhergehen: antibiotische Therapie und Follow-up LD-CT nach 1 Monat ▫ vollständige Auflösung der Abnormalität: Fortsetzung des regulären Screenings ▫ unvollständige oder fehlende Auflösung der Abnormalität: antibiotische Therapie und Follow-up LD-CT nach 2 Monaten ▪ solider, nicht kalzifizierter Lungenrundherd ≥ 8 mm Durchmesser, persistierend nach antibiotischer Therapie: FDG-PET; bei größeren Läsionen direkt CT-geleitete Feinnadelbiopsie oder FBS ▫ PET-positiver Lungenrundherd: Feinnadelbiopsie; negativer oder unbestimmter Befund: Follow-up LD-CT nach 3 Monaten ▫ PET-negativer Lungenrundherd: Follow-up LD-CT nach 3 Monaten; negativer Befund: Fortsetzung des regulären Screenings

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	▪ neuer oder wachsender nicht solider oder teilsolider nicht kalzifizierter Lungenrundherd ≥ 8 mm Durchmesser, persistierend nach antibiotischer Therapie: CT-geführte Feinnadelbiopsie **Diagnosesicherung:** ▪ Der Umgang mit positiven Screeningergebnissen erfolgte in Anlehnung an das Protokoll der International-ELCAP-Studie. ▪ Alle chirurgisch entfernten Tumore wurden anhand der Kriterien der WHO bewertet [198]. Das Staging der im Screening entdeckten Tumore erfolgte anhand des pathologischen Berichts oder anhand kontrastmittelverstärkter CT- bzw. FDG-PET-Ergebnisse bei nicht chirurgisch entfernbaren Tumoren.
	Vergleich: ▫ kein Screening
LUSI	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 5 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr **CT-Gerät:** ▪ Mehrschicht-CT-Geräte: zuerst 16-Schicht-Scanner, ab 2010 128-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: 1 mm, Rekonstruktionsintervall: 0,8 und 0,7 mm ▪ geschätzte effektive Dosis: maximal 1,6–2 mSv pro Scan **Befundung / Auswertung:** ▪ Die Mehrschicht-CT-Daten wurden von speziell ausgebildeten Radiologen ausgewertet. ▪ Die initiale Auswertung der Lungenrundherde erfolgte mit 2-D-Bilddarstellung. Nachfolgende Auswertungen erfolgte mit 3-D-Darstellung unter Verwendung eines CAD-Programms (MEDIAN) mit Volumetrie-Software.

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Untersuchungsstrategie: **Negativer Befund (Baselinescreening bzw. 1. Screening):** ▪ kein Lungenrundherd: Fortsetzung des regulären Screenings ▪ Lungenrundherde < 5 mm Durchmesser: Fortsetzung des regulären Screenings **Auffälliger Befund (Baselinescreening bzw. 1. Screening):** ▪ größter Lungenrundherd 5–7 mm Durchmesser: LD-CT nach 6 Monaten ▪ größter Lungenrundherd 8–10 mm Durchmesser: LD-CT nach 3 Monaten ▪ größter Lungenrundherd > 10 mm Durchmesser: sofortige Nachuntersuchung **Negativer Befund (Folgescreening):** ▪ Verschwinden eines Lungenrundherds: Fortsetzung des regulären Screenings ▪ VDT > 600 Tage: Fortsetzung des regulären Screenings **Auffälliger Befund (Folgescreening):** ▪ Lungenrundherd mit VDT 400–600 Tage: LD-CT nach 3 oder 6 Monaten entsprechend dem Durchmesser (< 7,5 mm Durchmesser; 7,5–10 mm Durchmesser) ▪ Lungenrundherd mit VDT < 400 Tagen oder > 10 mm Durchmesser: sofortige Nachuntersuchung (der Teilnehmerin oder dem Teilnehmer wurde empfohlen, einen niedergelassenen Lungenfacharzt aufzusuchen, um dann über weitere Untersuchungen und Behandlung zu entscheiden: Röntgenuntersuchung, Full-Dose-CT, PET, Bronchoskopie, VATS, Biopsie, Antibiotikabehandlung) **Diagnostische Folgeuntersuchungen und Diagnosesicherung:** ▪ Die diagnostische Abklärung einer malignen Erkrankung erfolgte gemäß Leitlinien und war nicht beeinflusst durch die Studie.
	Vergleich: ▪ kein Screening ▪ Erfassung inzidenter Lungenkrebsfälle über jährliche Befragung und anschließende Erhebung der Daten vom behandelnden Arzt. Zusätzlich erfolgte eine Verlinkung des lokalen Krebsregisters und des lokalen Einwohnermelderegisters.
MILD	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** ▪ randomisierte Zuteilung zu 2 Gruppen mit LD-CT 1- oder 2-jährlich **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 7 für Gruppe mit 1-jährlichem Screening, 4 für Gruppe mit 2-jährlichem Screening ▪ Screeningintervall: 1 Jahr oder 2 Jahre

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	CT-Gerät: ▪ Mehrschicht-CT-Geräte: 16-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: 1 mm ▪ Dosis: k. A. **Befundung / Auswertung:** ▪ Begutachtung der CT-Bilder durch 2 Radiologen unabhängig voneinander, computergestützte Auswertung durch einen der Auswerter. Konsultation eines 3. Radiologen bei fehlender Übereinstimmung. **Untersuchungsstrategie:** **Negativer Befund:** ▪ solide Lungenrundherde mit < 60 mm³ (Durchmesser ≤ 4,8 mm) ▪ Lungenrundherde mit benigner Charakterisierung ▪ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Unbestimmter Befund:** ▪ Lungenrundherden mit 60–250 mm³ (Durchmesser 5–8 mm) ▪ diagnostisches Follow-up: erneutes LD-CT nach 3 Monaten ▫ positiver Befund bei Vorliegen von nicht kalzifizierten Lungenrundherden, ansonsten jährliches Screening (in beiden Screeningintervall-Gruppen) **Positiver Befund:** ▪ Lungenrundherde > 250 mm³ ▪ Follow-up: PET oder kontrastverstärktes CT, bei FDG-Aufnahme Biopsie oder chirurgische Maßnahmen ▫ Vorliegen eines malignen Tumors bei einem Volumenwachstum von ≥ 25 % ▫ bei fehlender Volumenzunahme jährliches Screening (in beiden Screeningintervall-Gruppen) **Diagnosesicherung:** ▪ Das Staging erfolgte in Anlehnung an die histopathologische Klassifikation und die Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer.
	Vergleich: ▪ kein Screening

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
NELSON	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 4 Screeningrunden über 5,5 Jahre ▪ Screeningintervalle: 1 Jahr, 2 Jahre und 2,5 Jahre **CT-Gerät:** ▪ Mehrschicht-CT-Geräte ▪ zuerst 16-Schicht-, später 64-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke 1 mm ▪ geschätzte effektive Dosis: < 0,4 mSv bis < 1.6 mSv (je nach Körpergewicht) **Befundung / Auswertung:** ▪ In den ersten 2 Runden begutachteten 2 Radiologen die Bilder unabhängig voneinander. Im Falle einer Diskrepanz fällte ein dritter erfahrener Radiologe die endgültige Entscheidung. ▪ In den letzten 2 Runden wurden die Bilder von einem einzelnen Radiologen mit mindestens 6 Jahren Erfahrung in der Thorax-Bildgebung bewertet. ▪ Die Bilder wurden unter Verwendung einer halbautomatisierten Software analysiert. **Untersuchungsstrategie:** Bei der ersten Detektion werden Lungenrundherde nach ihrer Größe und nach ihren Eigenschaften beurteilt. Bei Lungenrundherden, die bereits in der vorherigen Screeningrunde entdeckt wurden, oder bei Lungenrundherden, für die eine CT-Folgeuntersuchung erfolgte, wird anhand des Vergleichs der CT-Aufnahmen die Wachstumsrate des Lungenrundherds bestimmt: ▪ negativer Befund bei einem Volumenwachstum von < 25 % ▪ Bestimmung der VDT bei einem Volumenwachstum von ≥ 25 % **Kategorien für neue Lungenrundherde:** **NODCAT 1:** ▪ benigner Lungenrundherd (mit Fett / gutartigen Verkalkungen) oder andere benigne Anomalien **NODCAT 2:** ▪ Lungenrundherd, der kleiner als NODCAT 3 ist und nicht zu NODCAT 1 gehört **NODCAT 3:** ▪ solide Lungenrundherde: 50 ≤ Volumen ≤ 500 mm³ ▪ solide pleural basierte Lungenrundherde: 5 ≤ minimaler Durchmesser ≤ 10 mm ▪ teilsolide Lungenrundherde ▫ mit soliden Komponenten: 50 ≤ Volumen ≤ 500 mm³ ▫ ohne solide Komponenten: durchschnittlicher Durchmesser ≥ 8 mm ▫ nicht solide Lungenrundherde: durchschnittlicher Durchmesser ≥ 8 mm **NODCAT 4:** ▪ solide Lungenrundherde: Volumen > 500 mm³ ▪ solide pleural basierte Lungenrundherde: minimaler Durchmesser > 10 mm ▪ teilsolide Lungenrundherde mit soliden Komponenten: Volumen > 500 mm³ **Kategorien für bereits existente Lungenrundherde:** ▪ GROWCAT A: VDT > 600 Tage ▪ GROWCAT B: 400 ≤ VDT ≤ 600 Tage ▪ GROWCAT C: VDT < 400 Tage oder neuer fester Bestandteil in nicht fester Läsion

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Definition Baselinescreening (bzw. 1. Screening) **Negativer Befund:** ▪ NODCAT 1 und NODCAT 2 ▪ GROWCAT A und GROWCAT B (Ergebnis der LD-CT-Folgeuntersuchung nach 3 bis 4 Monaten nach einem unbestimmten Befund) ▪ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Unbestimmter Befund:** ▪ NODCAT 3 ▪ diagnostisches Follow-up: LD-CT-Folgeuntersuchung nach 3 bis 4 Monaten **Positiver Befund:** ▪ NODCAT 4 ▪ GROWCAT C (Ergebnis der LD-CT-Folgeuntersuchung nach 3 bis 4 Monaten nach einem unbestimmten Befund) ▪ diagnostisches Follow-up: Überweisung an eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt zur weiteren diagnostischen Abklärung. Bei Bestätigung der Malignität keine weitere Teilnahme an der Studie. Bei benignem Befund Teilnahme an der nächsten Screeningrunde. **Definition Folgescreening:** **Negativer Befund:** ▪ NODCAT 1, GROWCAT A ▪ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Unbestimmter Befund:** ▪ NODCAT 2, NODCAT 3, GROWCAT B ▪ diagnostisches Follow-up: LD-CT-Folgeuntersuchung nach 1 Jahr (NODCAT 2 und GROWCAT B) oder nach 6–8 Wochen (NODCAT 3) **Positiver Befund:** ▪ NODCAT 4, GROWCAT C ▪ diagnostisches Follow-up: Überweisung an eine Lungenfachärztin oder einen Lungenfacharzt zur diagnostischen Abklärung: bei Bestätigung der Malignität keine weitere Teilnahme an der Studie. Bei benignem Befund Teilnahme an der nächsten Screeningrunde. **Diagnosesicherung:** Abklärung und Staging waren für alle Screeningzentren standardisiert gemäß nationalen und internationalen Richtlinien. Die Abklärungsdiagnostik umfasste eine körperliche Untersuchung, eine Bronchoskopie, ein FDG-PET-Scan und eine Standarddosis-CT-Aufnahme mit Kontrastmitteln von Brust und Oberbauch. Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einer positiven nicht chirurgischen Abklärungsdiagnostik wurden zur Operation überwiesen, um die Histologie des verdächtigen Lungenrundherds zu erhalten. Alle Fälle mit Verdacht auf Lungenkrebs wurden in multidisziplinären Tumorboards diskutiert.
	Vergleich: ▪ kein Screening.

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening	
LSS	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 2 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr **CT-Gerät:** ▪ Ein- und Mehrschicht-CT-Geräte ▪ Ein- bis maximal 4-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke: ca. 2 mm[a] ▪ Dosis: k. A. **Befundung / Auswertung:** Zertifizierte Radiologie-Techniker führten alle bildgebenden Untersuchungen durch. Die Auswertung der Bilder erfolgte durch zertifizierte Radiologen an den jeweiligen Zentren. **Untersuchungsstrategie:** **Negativer Befund:** ▪ keine Auffälligkeit ▪ geringe Anomalie ▪ glatter, nicht verkalkter Lungenrundherd ≤ 3 mm im Durchmesser oder spikulierter nicht verkalkter Lungenrundherd ≤ 3 mm im Durchmesser, z. B. fokale parenchymale Trübungen (Verdichtungen oder milchglasartige Infiltrate) ▪ signifikante Anomalie, jedoch kein Verdacht auf Lungenkrebs ▪ diagnostisches Follow-up: Fortsetzung des regulären Screenings **Positiver Befund:** ▪ Auffälligkeit Verdacht auf Lungenkrebs: u. a. nicht verkalkte Lungenrundherde oder Raumforderung von > 3 mm im Durchmesser, spikulierte nicht kalzifizierte Lungenrundherde ≤ 3 mm im Durchmesser, fokale parenchymale Verschattung, endobronchiale Läsionen ▫ Zwischen dem 1. und 2. Screening wurde die Definition für einen positiven Befund geändert. Neben dem Kriterium, dass ein nicht kalzifizierter Lungenrundherd ≥ 4 mm einer Abklärung bedarf, wurden weitere Auffälligkeiten als abklärungsbedürftige Befunde in das Screeningprotokoll aufgenommen. ▪ diagnostisches Follow-up: ▫ Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden an ihre persönlichen Gesundheitsdienstleister überwiesen für eine diagnostische Nachuntersuchung. **Inadäquater Befund** (Diese Kategorie wurde in Publikation genannt, aber nicht weiter erläutert.) **Diagnosesicherung** ▪ In der Studie war kein diagnostischer Algorithmus für positive Screeningbefunde vorgegeben. ▪ Die diagnostische Bewertung positiver Screeningbefunde wurde anhand der Krankenakten nachverfolgt. Hieraus wurden spätestens 12 Monate nach einem positiven Befund Informationen bezüglich der diagnostischen Prozeduren entnommen sowie die aufgetretenen Komplikationen.

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Vergleich: **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** ▪ Röntgen-Screening ▪ Anzahl der Screeningrunden und Screeningintervall identisch zur LD-CT-Gruppe **Gerät:** ▪ k. A. **Röntgen-Parameter:** ▪ Dosis: k. A. **Befundung / Auswertung:** ▪ identisch mit LD-CT-Screening **Untersuchungsstrategie:** Einteilung der Screeningergebnisse in 5 Kategorien: **Negativer Befund:** (1) keine Auffälligkeit (2) Auffälligkeiten mit optionaler Überweisung an Spezialisten (3) Auffälligkeiten mit erforderlicher Überweisung an Spezialisten **Positiver Befund:** (4) Verdacht auf Lungenkrebs (u. a. Lungenrundherde oder Raumforderung, Hiluslymphknoten oder Mediastinallymphknoten, größerer atelektatischer oder lobärer Kollaps, Infiltrate, Konsolidierung oder alveoläre Verschattung, pleurale Raumforderung) **Inadäquater Befund** (Diese Kategorie wurde in Publikation genannt, aber nicht weiter erläutert.) **Diagnostische Folgeuntersuchung bei positivem Befund und Diagnosesicherung** ▪ identisch mit LD-CT-Screening
NLST	**Intervention:** **Informationen zur Durchführung der Untersuchung:** **Screeningstrategie:** ▪ Anzahl der Screeningrunden: 3 ▪ Screeningintervall: 1 Jahr **CT-Gerät:** ▪ Ein- und Mehrschicht-CT-Geräte ▪ hauptsächlich 4- und 16-Schicht-, außerdem 8- und 64-Schicht-Scanner **CT-Parameter:** ▪ Schichtdicke 1,25–2,00 mm ▪ durchschnittliche geschätzte effektive Dosis pro Scan: ▫ 1,4 mSv (European Guidelines 2000[b]) ▫ 1,6 mSv/Männer, 2,4 mSv/Frauen (ICRP 103[c]) **Befundung / Auswertung:** Begutachtung der Bilder durch eine zertifizierte Radiologin oder einen zertifizierten Radiologen bzw. Radiologietechnikerin oder Radiologietechniker **Untersuchungsstrategie:** **Negativer bzw. nicht auffälliger Befund:** ▪ histologisch benigne Knoten ▪ nicht kalzifizierte Knoten mit einem maximalen Durchmesser von < 4 mm ▪ Knoten des 2. Follow-up-Screenings, die über alle 3 Screening-Runden hinweg stabil waren

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Berichtete Screeningstrategie
	Positiver Befund bzw. Befund verdächtig für Lungenkrebs: ▪ mindestens ein unbestimmter (nicht kalzifizierter) Knoten mit einem Durchmesser von ≥ 4 mm ▪ andere abnorme Befunde wie z. B. Lungenverdichtungen, mediastinale Massen, pleurale Erkrankungen, obstruktive Atelektasen von mehr als einem Segment, Adenopathien oder Ergüsse ▪ Knotenvergrößerung und Knoten mit verdächtigen Veränderungen **Positiver, stabiler Befund:** ▪ im Follow-up-Screening diagnostizierte Knoten, die keine Veränderung im Wachstum oder Konsistenz im Vergleich zum vorherigen Screening gezeigt haben **Klinisch relevante Abweichung, nicht verdächtig für Lungenkrebs** ▪ relevante Befunde, die einer klinischen Abklärung bedürfen **Diagnostische Folgeuntersuchungen und Diagnosesicherung:** ▪ Radiologen gaben eine Empfehlung für weitere diagnostische Prozeduren ab, und Radiologen der Screening-Zentren entwickelten Leitlinien für die Evaluation verdächtiger Befunde gemäß aktuellen Best-Practice-Standards. Diese waren jedoch nicht verbindlich. Es gab keine NLST-weiten Standards zu Diagnose-Algorithmen. ▪ Krankenakten zur Abklärung von Befunden und Komplikationen wurden für Teilnehmerinnen und Teilnehmer angefordert, die positive Screeningbefunde oder eine Lungenkrebs-Diagnose erhalten hatten. Diese beinhalteten Informationen zur Histologie (gemäß ICD-O-3) und zum Staging der Knoten, zu operativen Prozeduren und initialen Behandlungen. Pathologieberichte zu anderen Krebsarten wurden ebenfalls angefordert, um auszuschließen, dass es sich hierbei um Lungenkrebs-Metastasen handelt.
	Vergleich: ▪ Röntgen-Screening ▪ Screeningrunden und -intervall identisch zur LD-CT-Gruppe **Gerät:** ▪ posterior-anteriore Röntgendiagnostik mittels Schirmbildradiografie, computergestützter oder digitaler radiografischer Systeme **Röntgen-Parameter:** ▪ durchschnittliche effektive Dosis pro Scan: Median: 0,038 mSv, Mittelwert: 0,052 mSv (5. und 95. Perzentil [0,013; 0,136]) **Befundung / Auswertung, Untersuchungsstrategie, diagnostische Folgeuntersuchung und Diagnosesicherung:** ▪ identisch mit LD-CT-Screening

a: Angabe mittels CT-Parametern aus Publikation abgeleitet.
b: Angaben basieren auf den European guidelines on quality criteria for computed tomography von 2002, EUR 16262 EN.
c: Angaben basieren auf den 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection; ICRP-Publication 103, Ann. ICRP 37 (2-4).

ACRIN: American College of Radiology Imaging Network; CAD: computer aided detection (computerassistierte Diagnose); CT: Computertomografie; FDG: Fluordesoxyglukose; GROWCAT: nodule category based on volume doubling time (growth); k. A.: keine Angabe; NODCAT: nodule category based on volume, PET: Positronenemissionstomografie; LD: low-dose (Niedrigdosis); VATS: Video Assisted Thoracoscopic Surgery (videoassistierte thorakoskopische Chirurgie); VDT: volume doubling time (Volumenverdopplungszeit)

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	**N eingeschlossen**	**N (%) Screeningadhärenz**	**N (%) Kontamination**	**N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer**	**N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer**
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening					
DANTE	*Screeningrunde 1–5* I: 1264[b] V: 1186[b]	*Teilnahme an allen 5 Screeningrunden* I: 1184 (93,7)	k. A.	*Screeningrunde 1–5* I: 355[c] (30,0)[d] V: k. A.	*Screeningrunde 1–5* I: 144[e] (11,4) V: 64[e] (5,4)
DLCST	*Screeningrunde 1* I: 2052	*Screeningrunde 1* I: 2047 (99,8)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 155[f] (7,6)	k. A.
	Screeningrunde 2 I: k. A.	*Screeningrunde 2* I: 1976 (96,3)[g]		*Screeningrunde 2* I: 20[f] (1,0)	
	Screeningrunde 3 I: k. A.	*Screeningrunde 3* I: 1944 (94,7)[g]		*Screeningrunde 3* I: 24[f] (1,2)	
	Screeningrunde 4 I: k. A.	*Screeningrunde 4* I: 1982 (96,6)[g]		*Screeningrunde 4* I: 18[f] (0,9)	
	Screeningrunde 5 I: k. A.	*Screeningrunde 5* I: 1851 (90,2)[g]		*Screeningrunde 5* I: 24[f] (1,3)	
		durchschnittliche Teilnahme an *Screeningrunde 1–5* I: 1960[d] (95,5)[g]	*Screeningrunden 1–5* V: 152 (7,4[h])	*Screeningrunden 1–5* I: k. A.	*Screeningrunden 1–5* k. A.
ITALUNG	*Screeningrunde 1* I: 1613	*Screeningrunde 1* I: 1406 (87,1)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 426[i] (30,3)	k. A.
	Screeningrunde 2 I: 1593	*Screeningrunde 2* I: 1356 (85,1)		*Screeningrunde 2* I: k. A.	
	Screeningrunde 3 I: 1589	*Screeningrunde 3* I: 1308 (82,3)		*Screeningrunde 3* I: k. A.	
	Screeningrunde 4 I: 1581	*Screeningrunde 4* I: 1263 (79,8)		*Screeningrunde 4* I: k. A.	

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	**N eingeschlossen**	**N (%) Screeningadhärenz**	**N (%) Kontamination**	**N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer**	**N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer**
		durchschnittliche Teilnahme an Screeningrunde 1–4 I: 1302 (81)	k. A.	*Screeningrunden 1–4* I: 741[j] (52,7) *Screeningrunden 2–4* I: k. A.[i] (15,7)	*Screeningrunde 1–4* CT-gesteuerte FNAB I: 34 (2,4)[d] V: k. A. Optische FBS I: 30 (2,1) V: k. A. Resektionen I: 38 (2,7) V: k. A.
LUSI	*Screeningrunde 1* I: 2029 V: 2023	*Screeningrunde 1* I: 2028 (99,9)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: unmittelbar[k]: 53 (2,6)[d] I: nach 3 oder 6 Monaten[j]: 398 (19,6)[d] I: gesamt: 451 (22,2)	*Screeningrunde 1* I: 52 (2,6)[d] V: k. A.
	Screeningrunde 2 I: 2000	*Screeningrunde 2* I: 1892 (94,6)		*Screeningrunde 2* I: unmittelbar[k]: 36 (1,9)[d] I: nach 3 und 6 Monaten[j]: 52 (2,7)[d] I: gesamt: 88 (4,7)	*Screeningrunde 2* I: 31 (1,6)[d] V: k. A.
	Screeningrunde 3 I: 1978	*Screeningrunde 3* I: 1849 (93,5)		*Screeningrunde 3* I: unmittelbar[k]: 25 (1,4)[d] I: nach 3 und 6 Monaten[j]: 49 (2,7)[d] I: gesamt: 74 (4,0)	*Screeningrunde 3* I: 23 (1,2)[d] V: k. A.
	Screeningrunde 4 I: 1954	*Screeningrunde 4* I: 1826 (93,4)		*Screeningrunde 4* I: unmittelbar[k]: 33 (1,8)[d] I: nach 3 und 6 Monaten[j]: 71 (3,8)[d] I: gesamt: 104[l] (5,7)	*Screeningrunde 4* I: 26 (1,3[d]) V: k. A.

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	N eingeschlossen	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer	N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer
	Screeningrunde 5 I: 1925	*Screeningrunde 5* I: 1810 (94,0)	k. A.	*Screeningrunde 5* I: unmittelbar[k]: 26 (1,5)[d] I: nach 3 und 6 Monaten[j]: 63 (4,0)[d] I: gesamt: 89 (5,7)	*Screeningrunde 5* I: 26 (1,4)[d] V: k. A.
		Teilnahme an allen 5 Screeningrunden I: 1706 (84,0)	*Screeningrunden 1–5* I: 12[m] (0,6) V: 98[m] (4,8)	*Screeningrunden 1–5* I: unmittelbar[k]: 174[l]	*Screeningrunden 1–5* k. A.
MILD	1-jährliches Screening				
	Screeningrunde 1 I: 1190	*Screeningrunde 1* I: 1152 (96,8)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 171[d, n] (14,8)	k. A.
	Screeningrunde 2 I: 1141	*Screeningrunde 2* I: 1111 (97,4)		*Screeningrunde 2* I: 36[n] (3,2)	
	Screeningrunde 3 I: 1106	*Screeningrunde 3* I: 1086 (98,2)		*Screeningrunde 3* I: 56[n] (5,2)	
	Screeningrunde 4 I: 1078	*Screeningrunde 4* I: 1045 (96,9)		*Screeningrunde 4* I: 29[n] (2,8)	
	Screeningrunde 5 I: 1041	*Screeningrunde 5* I: 1004 (96,5)		*Screeningrunde 5* I: 25[n] (2,5)	
	Screeningrunde 6 I: 1001	*Screeningrunde 6* I: 795 (79,4)		*Screeningrunde 6* I: 7[n] (0,9)	
	Screeningrunde 7 I: 793	*Screeningrunde 7* I: 428 (54,0)		*Screeningrunde 7* I: 15[n] (3,5)	
		Teilnahme an ≥ 1 Screeningrunden I: 1052 (88,4)	*Screeningrunde 1–7* V: 21[o] (1,2)	*Screeningrunde 1–7* k. A.	*Screeningrunde 1–7* Biopsien I: 5[p] (0,4)[d] V: k. A.

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	**N eingeschlossen**	**N (%) Screeningadhärenz**	**N (%) Kontamination**	**N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer**	**N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer**
	2-jährliches Screening				
	Screeningrunde 1 I: 1186	*Screeningrunde 1* I: 1151 (97,0)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 158 (13,7)	k. A.
	Screeningrunde 2 I: 1138	*Screeningrunde 2* I: 1086 (95,4)		*Screeningrunde 2* I: 51 (4,7)	
	Screeningrunde 3 I: 1070	*Screeningrunde 3* I: 983 (91,9)		*Screeningrunde 3* I: 31 (3,2)	
	Screeningrunde 4 I: 972	*Screeningrunde 4* I: 751 (77,3)		*Screeningrunde 4* I: 34 (4,5)	
		Teilnahme an ≥ 1 Screeningrunden I: 1151 (97,0)	k. A.	*Screeningrunde 1–4* k. A.	*Screeningrunde 1–4* Biopsien I: 8 (0,7)[d] V: k. A.
	1- und 2-jährliches Screening gesamt				
	alle Screeningrunden I: 2376 V: 1723	durchschnittliche Teilnahme an *allen Screeningrunden* I: 2303[d] (96,9)	k. A.	*alle Screeningrunden* k. A.	*10 Jahre Nachbeobachtung:* Resektionen I: 67[q] (2,9)[d] V: 17[q] (1,0)[d]
NELSON	*Screeningrunde 1* I: 7915	*Screeningrunde 1* I: 7557 (95,5)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 1571[c] (20,8)[d]	k. A.
	Screeningrunde 2 I: 7482	*Screeningrunde 2* I: 7295 (97,5)[d]		*Screeningrunde 2* I: 570[c,d] (7,8)[d]	
	Screeningrunde 3 I: 7221	*Screeningrunde 3* I: 6922 (95,9)[d]		*Screeningrunde 3* I: 560[c,d] (8,1)[d]	
	Screeningrunde 4 I: 6735	*Screeningrunde 4* I: 5279 (78,4)[d]		*Screeningrunde 4* I: k. A.	

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	N eingeschlossen	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer	N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening					
LSS	*Screeningrunde 1* I: 1660 V: 1658	*Screeningrunde 1* I: 1586 (96) V: 1550 (93)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 309 (19,5) V: 140 (9,0)	*Screeningrunde 1* Bronchoskopie I: 29 (1,8) V: 8 (0,5) Lungenbiopsie / Resektion I: 46 (2,9) V:12 (0,8) Invasive Prozeduren[r] I: 53 (3,3) V: 15 (1,0)
	Screeningrunde 2 I: 1629 V: 1648	*Screeningrunde 2* I: 1398 (85,8) V: 1317 (79,9)		*Screeningrunde 2* I: 332[s] (23,7) V: 101 (7,7)	*Screeningrunde 2* Bronchoskopie I: 14 (1,0) V: 8 (0,6) Lungenbiopsie / Resektion I: 18 (1,3) V:10 (0,8)
		Teilnahme an *Screeningrunde 1 + 2* I: 1374 (82,8)[d] V: 1287 (77,6)[d]	k. A.	*Screeningrunde 1 + 2* k. A.	*Screeningrunde 1 + 2* k. A.
NLST	*Screeningrunde 1* I: 26 722 V: 26 732	*Screeningrunde 1* I: 26 309 (98,5) V: 26 035 (97,4)	k. A.	*Screeningrunde 1* I: 6369[c] (24,2) V: 2176[c] (8,4)	k. A.

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	N eingeschlossen	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer	N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer
	Screeningrunde 2 I: 26 285 V: 26 410 *Screeningrunde 3* I: 25 942 V: 26 110	*Screeningrunde 2* I: 24 715 (94,0) V: 24 098 (91,2) *Screeningrunde 3* I: 24 102 (92,9) V: 23 346 (89,4)	k. A.	*Screeningrunde 2* I: 3866[c] (15,6) V: 1078[c] (4,5) *Screeningrunde 3* I: 2522[c] (10,5) V: 957[c] (4,1)	k. A.
		durchschnittliche Teilnahme an Screeningrunde 1–3 I: k. A. (95) V: k. A. (93)	*Screeningrunde 1–3* I: k. A. V: k. A. (4,3)	*Screeningrunde 1–3* I: 8073[t] (30,7)[u] V: 3510[t] (13,1)[u]	*Screeningrunde 1–3* I: 1106 (4,1)[v] V: 392 (1,5)[v]

a: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die aufgrund eines auffälligen Befundes noch einmal einbestellt wurden. Dazu gehören sowohl zusätzliche LD-CTs als auch weitere diagnostische Prozeduren.
b: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die an der Untersuchung zu Baseline teilgenommen haben
c: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich jeglicher weiterführender diagnostischer Abklärungsdiagnostik unterzogen haben, einschließlich bildgebender Verfahren
d: eigene Berechnung
e: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich Bronchoskopien, perkutanen Biopsien, VATS, Mediastinoskopien oder Thorakotomien unterzogen haben
f: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich zusätzlichen bildgebenden Verfahren unterzogen haben
g: Die Prozentwerte beziehen sich auf die randomisierten Personen. Daher sind bei der Berechnung auch diejenigen eingeflossen, die zwischenzeitlich aufgrund einer Lungenkrebsdiagnose oder durch Tod ausgeschieden sind.
h: Prozentzahl bezieht sich auf 2052 Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Vergleichsgruppe zum Baselinescreening
i: Anzahl positiv getesteter Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich einer weiterführenden Untersuchung unterzogen haben. In dem Zusammenhang werden zusätzliche LD-CTs, FDG-PETs sowie CT-gesteuerte Feinnadelbiopsien genannt.
j: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die an mindestens einer zusätzlichen LD-CT-Untersuchung teilgenommen haben.
k: Angabe bezieht sich auf die unmittelbare Überweisung an einen Lungenfacharzt und damit verbundenen weiterführenden Untersuchungen wie Bronchoskopien, VATS, Thorakotomien, PETs und Antibiotika-Therapie
l: Diskrepanz zwischen Publikationen, Zahlen beziehen sich auf aktuellste Publikation

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses innerhalb der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	N eingeschlossen	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wiedereinbestellungsrate[a] der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer	N (%) invasive Abklärungsdiagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer

m: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit radiologischen Bildgebungsverfahren der Lunge, meist durch Röntgen. Die Prozedur erfolgte ohne spezifische Indikation und außerhalb des Studienprotokolls
n: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich einer zusätzlichen LD-CT-Untersuchung nach 3 Monaten und / oder einer unmittelbaren diagnostischen Abklärung nach einem positiven LD-CT-Befund unterzogen haben
o: Der genaue Zeitrahmen für die Daten ist nicht angegeben.
p: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich Biopsien mittels transthorakaler Feinnadelpunktion, Fibrobronchoskopie und transbronchialer Feinnadelpunktion unterzogen haben
q: Summe aus Lungenresektion für benigne Befunde und minor Lungenresektion für maligne Befunde
r: Prozeduren beinhalten Biopsie / Resektion, Bronchoskopie, Thorakotomie, Thorakoskopie, Mediastinotomie und Mediastinoskopie.
s: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich bildgebenden Verfahren einschließlich Lungenfunktionstests, zytologischen Verfahren, operativen Prozeduren oder klinischen Untersuchungen unterzogen haben und Vergleichen mit vorherigen Aufnahmen
t: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich einer Abklärungsdiagnostik einschließlich zusätzlicher bildgebender Verfahren, Biopsien, operativer Prozeduren, Lungenfunktionstests, Echokardiografie oder Sputumzytologie unterzogen haben
u: Prozentzahl bezogen auf zu Baseline gescreente Teilnehmerinnen und Teilnehmer
v: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die sich unterschiedlichen Biopsie-Arten sowie operativen Verfahren, z. B. Mediastinoskopie, Thorakotomie, Lungenresektion, Bronchoskopie oder Thorakozentese unterzogen haben

CT: Computertomografie; FBS: Fiberbronchoskopie; FDG: Fluordesoxyglukose; FNAB: Feinnadelbiopsie; k. A.: keine Angabe; LD: low-dose (Niedrigdosis);
N eingeschlossen: Zahl der randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer abzüglich der zwischenzeitlich aufgrund einer Lungenkrebsdiagnose oder durch Tod Ausgeschiedenen; PET: Positronenemissionstomografie; VATS: Video Assisted Thoracoscopic Surgery (videoassistierte thorakoskopische Chirurgie)

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening		
DANTE	▪ Alter: 60–74 Jahre ▪ Männer ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von mindestens ≥ 20 Packungsjahren	▪ schwere Begleiterkrankungen, welche mit einer Reduzierung der restlichen Lebenserwartung von ≤ 5 Jahren einhergehen ▪ schwere Herzinsuffizienz ▪ chronische Ateminsuffizienz ▪ Sauerstoffsättigung in Ruhe < 94 % ▪ unkontrollierter Bluthochdruck ▪ schwere vaskuläre Erkrankung bei aktiven Rauchern ▪ unkontrollierter Diabetes ▪ weitere schwere metabolische Störungen ▪ Nierenerkrankung ▪ Unfähigkeit, das Follow-up-Protokoll einzuhalten ▪ Demenz, Schizophrenie oder andere schwere psychiatrische Umstände ▪ Drogen- oder Alkoholabhängigkeit ▪ Umstände, die mit schwerer Invalidität einhergehen ▪ vorherige Krebserkrankung, andere als nicht melanozytärer Hautkrebs ▪ Behandlung von bösartigen Erkrankungen < 10 Jahre vor Studienbeginn ▪ frühes Plattenepithelkarzinom des Kehlkopfs oder der Mundhöhle < 5 Jahren
DLCST	▪ Alter 50–70 Jahre ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren und nach dem 50. Geburtstag das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von ≥ 20 Packungsjahren	▪ nicht fähig, 2 Treppen (36 Stufen) ohne Unterbrechung zu steigen ▪ Körpergewicht > 130 kg ▪ Symptome von Lungenkrebs ▪ FEV1 mind. 30 % des Vorhersagewertes gegenüber dem Wert zu Baseline ▪ vorangegangene Behandlung von Lungenkrebs, Brustkrebs, malignes Melanom oder Nierenkarzinom ▪ jede andere Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, Tuberkulose innerhalb der letzten 2 Jahre oder jede andere schwerwiegende Erkrankung, welche die Lebenserwartung auf < 10 Jahre verkürzt ▪ Thorax-CT innerhalb des letzten Jahres
ITALUNG	▪ Alter 55–69 Jahre ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von ≥ 20 Packungsjahren in den letzten 10 Jahren	▪ vorherige Krebserkrankung, ausgenommen nicht melanozytärer Hautkrebs ▪ Allgemeinzustand, der einer Operation am Brustkorb bedarf

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening		
LUSI	▪ Alter 50–69 Jahre ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von > 15 Zigaretten pro Tag über ≥ 25 Jahre oder > 10 Zigaretten pro Tag über ≥ 30 Jahre	▪ Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre ▪ medizinische Begleitumstände, die eine chirurgische Behandlung im Falle einer Lungenkrebsdiagnose verhindern ▪ schwerwiegende Erkrankung, welche die Lebenserwartung auf < 10 Jahre verkürzt
MILD	▪ Alter ≥ 49 Jahre ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von ≥ 20 Packungsjahren	▪ Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre
NELSON	▪ Alter 50–75 Jahre (1928–1952) ▪ (erst nur) Männer und (später auch) Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von > 15 Zigaretten pro Tag über ≥ 25 Jahre oder mehr als 10 Zigaretten pro Tag über ≥ 30 Jahre	▪ nach eigenen Angaben mäßiger oder schlechter Gesundheitszustand ▪ nicht fähig, 2 Etagen zu steigen ▪ Körpergewicht ≥ 140 kg ▪ ausreichende Koronarreserve, um operiert werden zu können ▪ aktuell oder in der Vergangenheit Nierenkrebs, Melanom oder Brustkrebs diagnostiziert ▪ Lungenkrebs diagnostiziert vor weniger als 5 Jahren ▪ Lungenkrebs diagnostiziert vor mehr als 5 Jahren, aber immer noch in Behandlung ▪ Thorax-CT vor weniger als 1 Jahr (bei Ausfüllen des Fragebogens zur Studie)
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening		
LSS	▪ Alter 55–74 Jahren ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor ≤ 10 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von ≥ 30 Packungsjahren	▪ Spiral-CT-Untersuchung der Lunge oder des Thorax in den letzten 24 Monaten ▪ Vorgeschichte einer Lungenkrebserkrankung ▪ aktuell in Behandlung aufgrund einer Krebserkrankung, ausgenommen melanozytärer Hautkrebs ▪ Entfernung eines Teils der Lunge oder eines gesamten Lungenflügels ▪ Teilnahme an einer anderen Screeningstudie (einschließlich der PLCO-Krebs-Studie) oder an einer Studie zur Primärprävention von Krebserkrankungen, ausgenommen Raucherentwöhnungsstudie

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening		
NLST	▪ Alter 55–74 Jahren ▪ Männer und Frauen ▪ Raucher ▪ ehemalige Raucher, die vor < 15 Jahren das Rauchen aufgegeben haben ▪ Zigarettenkonsum von ≥ 30 Packungsjahren ▪ Fähigkeit, mit über den Kopf gestreckten Armen auf dem Rücken zu liegen	▪ metallische Implantate oder Medizinprodukte in Brust oder Rücken, wie z. B. Schrittmacher ▪ Behandlung von oder Belege für Krebserkrankungen jeglicher Art ausgenommen melanozytärer Hautkrebs oder „Carcinoma in situ“ (ausgenommen von Übergangszellkarzinomen in situ oder Harnblasenkarzinomen in situ) in den letzten 5 Jahren ▪ Vorgeschichte eines Lungenkrebses ▪ Vorgeschichte einer Entfernung jeglicher Teile der Lunge, abgesehen von Nadelbiopsien ▪ Bedarf an häuslicher Sauerstoff-Supplementierung ▪ Teilnahme an einer anderen Krebsscreening-Studie ▪ Teilnahme an einer krebsspezifischen Präventionsstudie, ausgenommen Studien zur Raucherentwöhnung ▪ unerklärter Gewichtsverlust von mehr als 6,8 kg in den letzten 12 Monaten ▪ kürzliche Hämoptyse ▪ mit Antibiotika behandelte Lungenentzündung oder akute Atemwegsinfektion in den letzten 12 Wochen ▪ CT-Untersuchung des Brustkorbs innerhalb der letzten 18 Monate
CT: Computertomografie; FEV1: exspiratorische Einsekundenkapazität		

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	aktive Raucher %	Zigarettenkonsum [Packungsjahre] Median (IQR)
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening					
DANTE					
Intervention	1264	64,6 (5,0[a])	0 / 100	56,5	45,0 (28,5)
Vergleich	1186	64,6 (4,1[a])	0 / 100	57,4	45,0 (32,5)
DLCST					
Intervention	2052	57,9 (4,8)	44[a] / 56	75,3	36,4 (13,4)[b]
Vergleich	2052	57,8 (4,8)	45[a] / 55	76,9	35,9 (13,4)[b]
ITALUNG					
Intervention	1613	60,9 (k. A.)	36/ 64	66	40 (k. A.)
Vergleich	1593	60,7 (k. A.)	35 / 65	64	38 (k. A.)
LUSI					
Intervention	2029	55[c] (k. A.)	35,1[a] / 64,8[a]	62,1[a]	k. A.
Vergleich	2023	55[c] (k. A.)	35,4[a] / 64,6[a]	61,7[a]	k. A.
MILD					
Intervention (jährlich)	1190	57[c] (k. A.)	31,6 / 68,4	68,9	39 (k. A.)
Intervention (2-jährlich)	1186	58[c] (k. A.)	31,5 / 68,5	68,3	39 (k. A.)
Vergleich	1723	57[c] (k. A.)	36,7 / 63,3	89,7	38 (k. A.)
NELSON					
Intervention	7900	58,0 (8,0)[d]	16,7 / 83,3	56,0	38 (19,8)
Vergleich	7892	58,0 (8,0)[d]	16,2 / 83,8	55,1	38 (19,8)
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening					
LSS		Angaben in N (%)			Angaben in N (%)
Intervention	1660	55–59 Jahre: 616 (37,1) 60–64 Jahre: 514 (31,0) 65–69 Jahre: 337 (20,3) 70–74 Jahre: 193 (11,6)	41,9 / 58,1	57,9	< 40 Packungsjahre: 300 (18,1) 44–55[e] Packungsjahre: 553 (33,3) 55–75 Packungsjahre: 377 (22,7) > 75 Packungsjahre: 430 (25,9)
Vergleich	1658	55–59 Jahre: 624 (37,6) 60–64 Jahre: 500 (30,2) 65–69 Jahre: 348 21,0 70–74 Jahre: 186 (11,2)	41,0 / 59,0	57,1	< 40 Packungsjahre: 289 (17,4) 44–55[e] Packungsjahre: 559 (33,7) 55–75 Packungsjahre: 384 (23,3) > 75 Packungsjahre: 426 (25,7)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	aktive Raucher %	Zigarettenkonsum [Packungsjahre] Median (IQR)
NLST					
Intervention	26 723[f]	61,4 (5,0)	41,0 / 59,0	48,2	48,0 (27,0)
Vergleich	26 733[fg]		41,0 / 59,0	48,3	48,0 (27,3)

a: eigene Berechnung
b: Mittelwert (SD)
c: Median
d: Median (IQR)
e: Es blieb unklar, zu welcher Gruppe Personen mit 55 Packungsjahren zugeordnet wurden
f: einschließlich 1 Duplikat, daher Abweichung zu Tabelle 11 und Tabelle 13 sowie den Ergebnistabellen
g: 2 weitere Personen wurden in der Auswertung ohne Angaben von Gründen nicht berücksichtigt, daher Abweichung zu den Ergebnistabellen.

IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen			
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening							
DANTE	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
DLCST	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ITALUNG	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
LUSI	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
MILD	unklar	unklar	nein	nein	nein[a]	nein[b]	hoch
NELSON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening							
LSS	ja	ja	nein	nein	unklar[c]	ja	hoch
NLST	unklar	unklar	nein	nein	ja	nein[d]	hoch

a: keine Begründung für die fehlende separate Ergebnispräsentation des jährlichen und 2-jährlichen Screenings zum 10-Jahres-Zeitpunkt
b: signifikante Unterschiede bezüglich der Baselinecharakteristika (Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Packungsjahre) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe
c: keine Angaben zu den geplanten Endpunkten und Analysen, keine Fallzahlplanung
d: zu mehreren Endpunkten diskrepante Angaben zum selben Auswertungszeitpunkt

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Mortalität

A3.3.1.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In der folgenden Tabelle 18 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt.

Tabelle 18: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Gesamtmortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening						
DANTE	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
DLCST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITALUNG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUSI	niedrig	unklar	ja	nein[a]	nein[b]	hoch
MILD	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NELSON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening						
LSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NLST	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Die Stratifizierungsfaktoren stimmen nicht mit den verwendeten Adjustierungsfaktoren überein.
b: diskrepante Angaben zwischen den Publikationen
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 19 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse sind in Abbildung 2 für die Studien Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening und in Abbildung 3 für die Sensitivitätsanalyse unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse nach Geschlecht ist in Abbildung 4 dargestellt. Hier wurde abweichend das Odds Ratio (OR) als Effektmaß verwendet, da die verfügbaren Angaben aus 1 Studie (LUSI) eine Metaanalyse auf Basis des Inzidenzdichtequotienten (IDR) nicht ermöglichen.

Tabelle 19: Ergebnisse – Gesamtmortalität (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
		N	Personen mit Ereignis		Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	N	Personen mit Ereignis		Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%				n	%					
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening														
DANTE	8,35 Jahre (Median)	1264	180	14,24	10 875	16,6[a]	1186	176	14,84	10 104	17,4[a]	0,95[b]	[0,77; 1,17]	k. A.
DLCST	10 Jahre	2052	165	8,0[a]	19 439	8,4[a]	2052	163	7,9[a]	19 547	8,3[a]	1,02[b]	[0,82; 1,27]	0,867
ITALUNG	9,3 Jahre (Median)	1613	154	9,5[a]	14 658	10,5[a]	1593	181	11,4[a]	14 247	12,7[a]	0,83	[0,67; 1,03]	0,08
LUSI	mindestens 7 Jahre; durchschnittlich 8,8 Jahre	2029	148	7,3[a]	k. A.	k. A.	2023	150	7,4[a]	k. A.	k. A.	0,99[c]	[0,79; 1,25]	0,95
MILD (jährliches und 2-jährliches Screening zusammen)	10 Jahre	2376	137	5,8	23 083	5,94[a]	1723	106	6,2	16 210	6,54[a]	adjustiert: 0,80[d] un-adjustiert: 0,89[b]	adjustiert: [0,62; 1,03][d] unadjustiert: [0,69; 1,14][b]	adjustiert: 0,069[e] un-adjustiert: 0,35[e]
NELSON	10 Jahre	7900	959	12,1[a]	75 099[a]	12,77[a]	7892	974	12,3[a]	74 785[a]	13,02[a]	k. A.[f]	k. A.[f]	k. A.
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening														
LSS	5,2 Jahre (Median)	1660	139	8,4[a]	8339	16,7	1658	116	7,0[a]	8384	13,8	1,20	[0,94; 1,54]	k. A.
NLST	12,3 Jahre (Median)	26 722	5253	19,7[a]	k. A.	k. A.	26 730	5366	20,1[a]	k. A.	k. A.	0,97	[0,94; 1,01]	k. A.

Tabelle 19: Ergebnisse – Gesamtmortalität (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
		N	Personen mit Ereignis				N	Personen mit Ereignis						
			n	%	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre		n	%	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert

a: eigene Berechnung
b: HR aus Cox proportional Hazard Model
c: HR aus Cox proportional Hazard Model adjustiert nach Alter
d: HR aus Cox proportional Hazard Model adjustiert nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren
e: Log-Rank-Test
f: Der Wert war den Dokumenten nicht zu entnehmen, ließ sich aber zur Verwendung in der Metaanalyse berechnen.
HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen

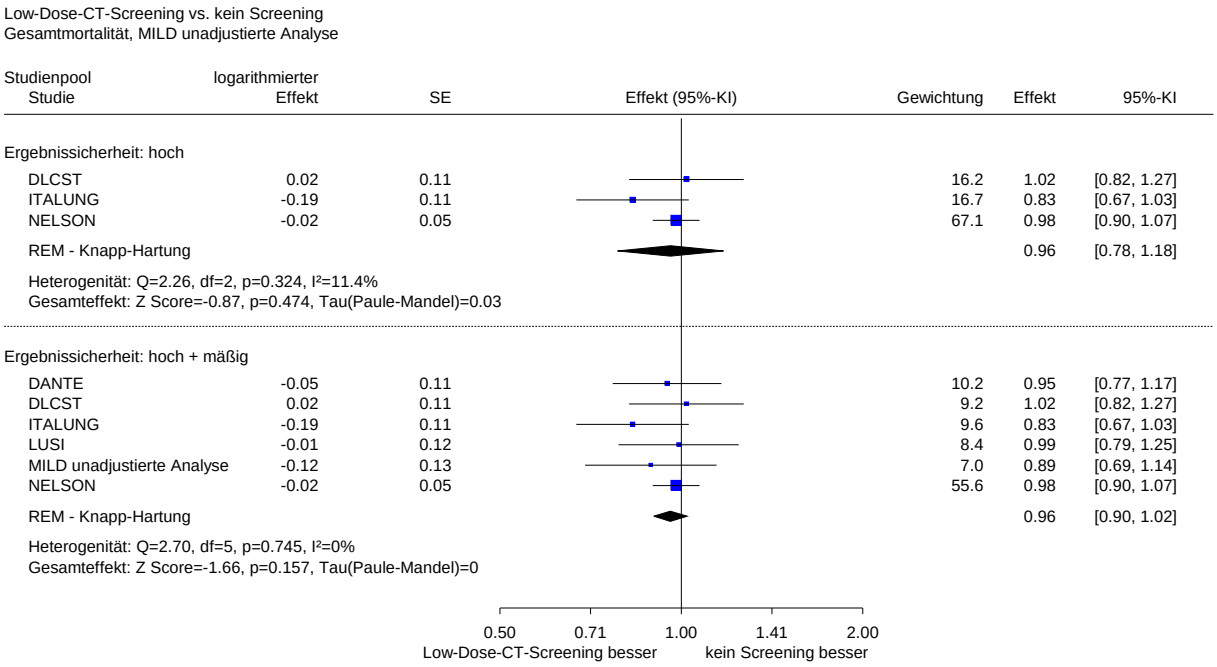

Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening)

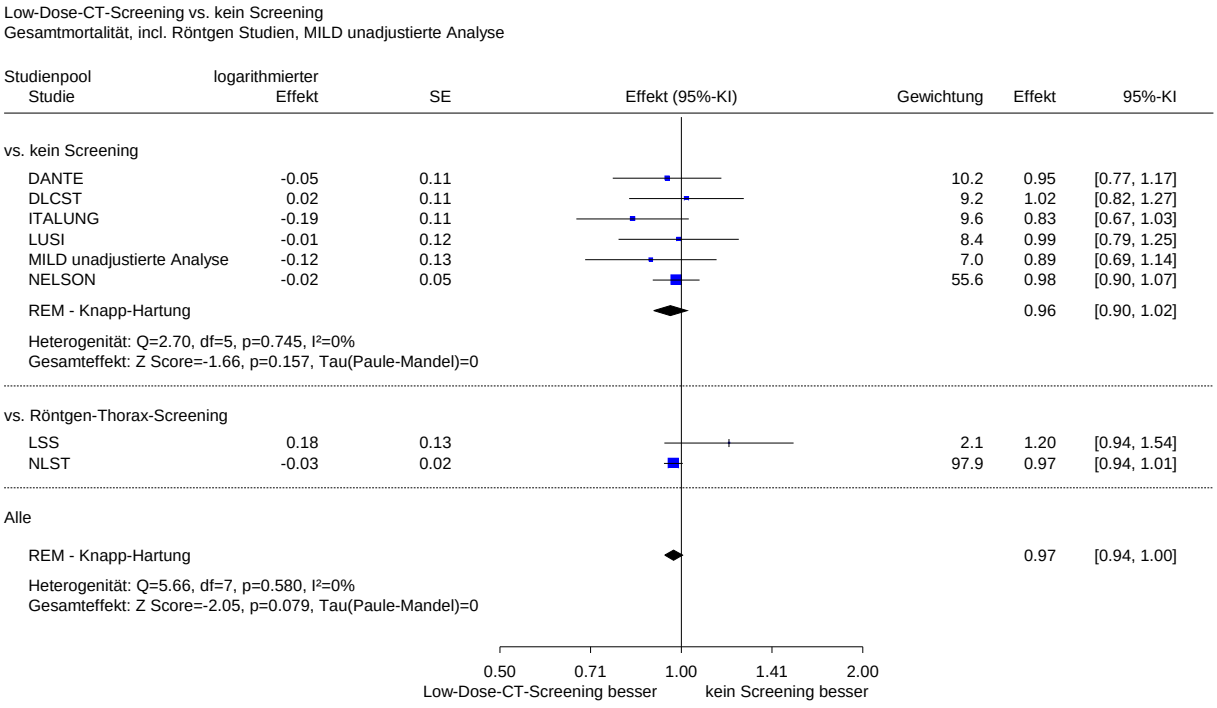

Abbildung 3: Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening)

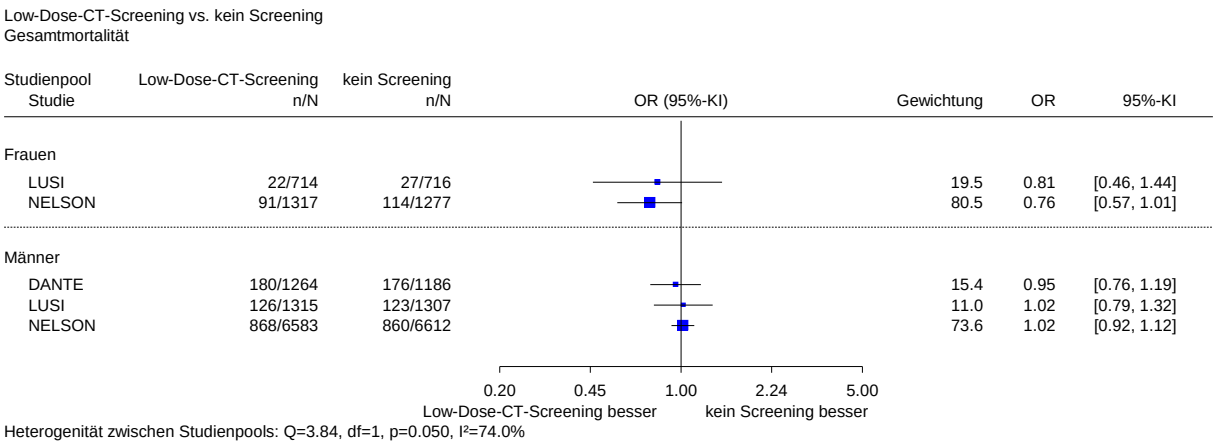

Abbildung 4: Gesamtmortalität: Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening)

A3.3.1.2 Lungenkrebsspezifische Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität

In der folgenden Tabelle 20 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität dargestellt.

Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: lungenkrebsspezifische Mortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening						
DANTE	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
DLCST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITALUNG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUSI	niedrig	ja	ja	nein[a]	ja	hoch
MILD	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NELSON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening						
LSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NLST	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: Die Stratifizierungsfaktoren stimmen nicht mit den verwendeten Adjustierungsfaktoren überein.
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität

Die Ergebnisse zur lungenkrebsspezifischen Mortalität der Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 21 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 5 für die Studien Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening und in Abbildung 6 für die Sensitivitätsanalyse unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenanalyse nach Geschlecht ist in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 21: Ergebnisse – lungenkrebsspezifische Mortalität (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
		N	Personen mit Ereignis		Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	N	Personen mit Ereignis		Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%				n	%					
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening														
DANTE	8,35 Jahre (Median)	1264	59	4,66	10 875	5,4[a]	1186	55	4,64	10 104	5,4[a]	0,99[b]	[0,69; 1,43]	k. A.
DLCST	mindestens 9 Jahre	2052	39	1,9[a]	19 439	2,0	2052	38	1,9[a]	19 547	1,9	1,03[b]	[0,66; 1,6]	0,888
ITALUNG	9,3 Jahre (Median)	1613	43	2,7[a]	14 658	2,9[a]	1593	60	3,8[a]	14 247	4,2[a]	0,70	[0,47; 1,03]	0,07
LUSI	mindestens 7 Jahre, durchschnittlich 8,8 Jahre	2029	29	1,4[a]	k. A.	k. A.	2023	40	2,0[a]	k. A.	k. A.	0,74[c]	[0,46; 1,19]	0,21
MILD (jährliches und 2-jährliches Screening zusammen)	10 Jahre	2376	40	1,7	23 083	1,73[a]	1723	40	2,3	16 210	2,47[a]	adjustiert: 0,61[d] un-adjustiert: 0,68[b]	adjustiert: [0,39; 0,95][d] unadjustiert: [0,44; 1,06][b]	adjustiert: 0,017[e] un-adjustiert: 0,09[e]
NELSON	11 Jahre	7900	205[a]	2,6[a]	81 967[a]	2,50[a]	7892	263[a]	3,3[a]	81 633[a]	3,22[a]	k. A.[f]	k. A.[f]	k. A.

Tabelle 21: Ergebnisse – lungenkrebsspezifische Mortalität (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
		N	Personen mit Ereignis				N	Personen mit Ereignis						
			n	%	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre		n	%	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening														
LSS	5,2 Jahre (Median)	1660	32	1,9[a]	8339	3,8	1658	26	1,6[a]	8384	3,1	1,24	[0,74; 2,08]	k. A.
NLST	12,3 Jahre (Median)	26 722	1147	4,3[a]	k. A.	k. A.	26 730	1236	4,6[a]	k. A.	k. A.	0,92	[0,85; 1,00]	0,05

a: eigene Berechnung
b: HR aus Cox proportional Hazard Model
c: HR aus Cox proportional Hazard Model adjustiert nach Alter
d: HR aus Cox proportional Hazard Model adjustiert nach Alter, Geschlecht und Packungsjahren
e: Log-Rank-Test
f: Der Wert war den Dokumenten nicht zu entnehmen, ließ sich aber zur Verwendung in der Metaanalyse berechnen.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; IDR: Inzidenzdichtequotient; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen

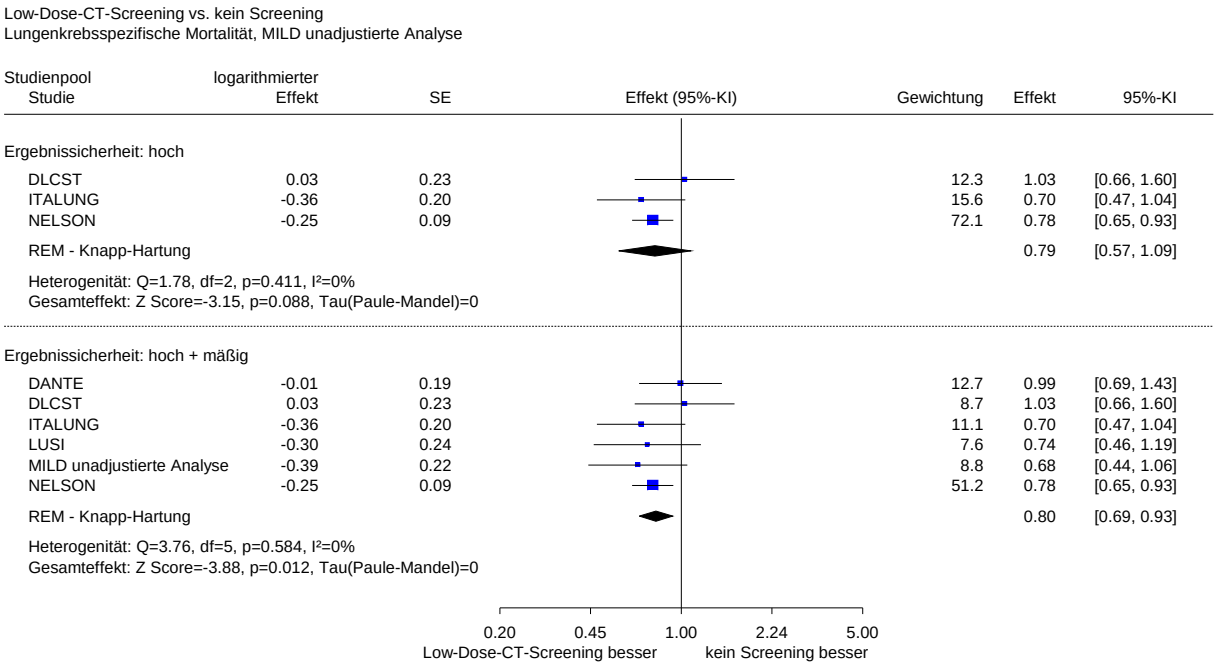

Abbildung 5: Lungenkrebsspezifische Mortalität (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening)

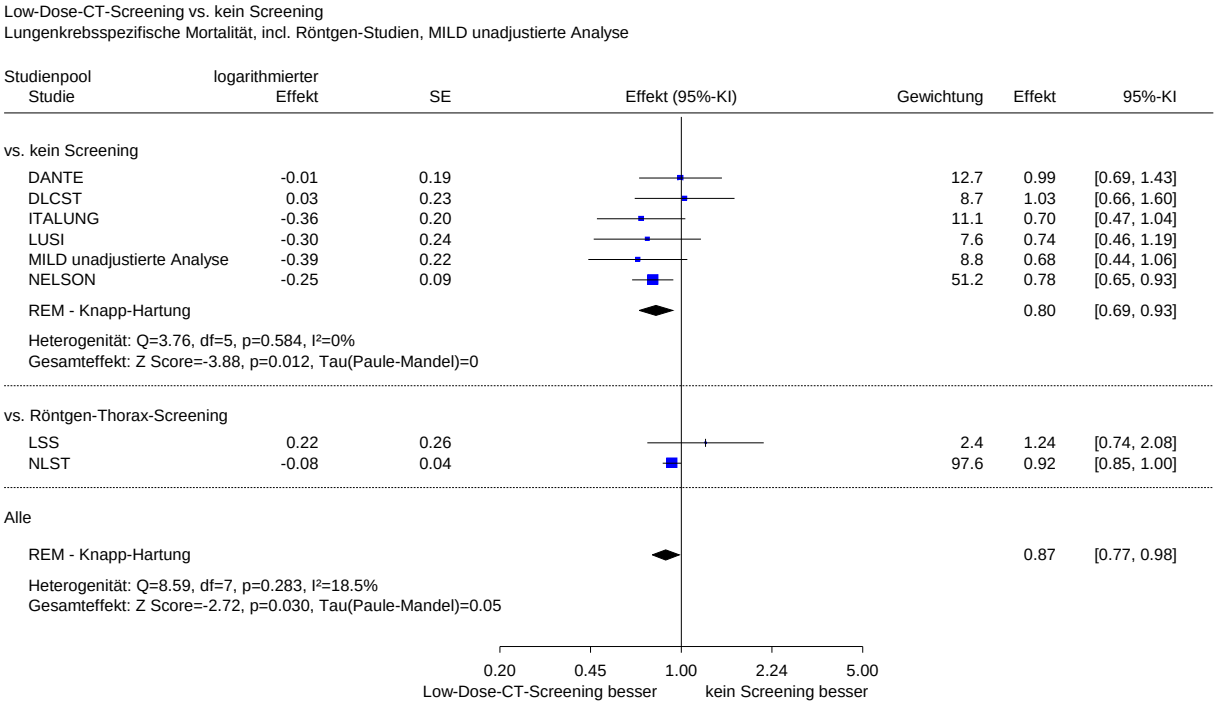

Abbildung 6: Lungenkrebsspezifische Mortalität (Sensitivitätsanalyse: Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening)

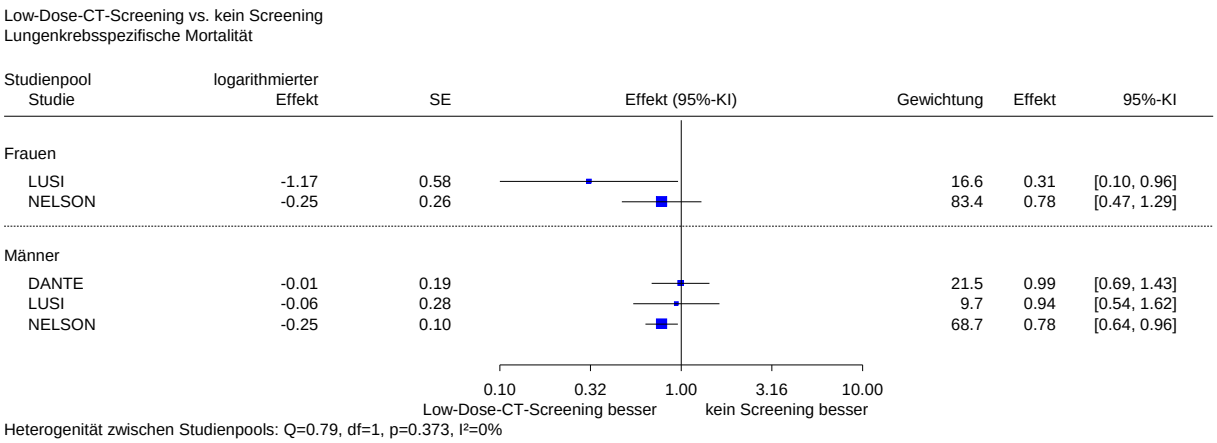

Abbildung 7: Lungenkrebsspezifische Mortalität: Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening)

A3.3.2 Unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In der folgenden Tabelle 22 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Tabelle 22: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening						
DANTE	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die Ergebnisse der Studien mit verwertbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse

Studie	Beobachtungs-zeit	Intervention				Vergleich				Intervention vs. Vergleich		
		Teilnehmer	Operation	Fälle[a] mit UE		Teilnehmer	Operation	Fälle[a] mit UE				
		N	n	n	Pro eingeschlossener Teilnehmerin oder eingeschlossenem Teilnehmer %	N	n	n	Pro eingeschlossener Teilnehmerin oder eingeschlossenem Teilnehmer %	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening												
DANTE												
UE nach Operation eines auffälligen Befunds	Ende der Beobachtungszeit, maximale Beobachtungs-dauer 8 Jahre	1264	77	22	1,7[b]	1186	31	6	0,5[b]	3,48[b]	[1,41; 8,62][c]	0,004[d]
UE mit Schweregrad ≥ 3[e] nach Operation eines auffälligen Befunds	Ende der Beobachtungszeit, maximale Beobachtungs-dauer 8 Jahre	1264	77	9	0,7[b]	1186	31	2	0,2[b]	4,25[b]	[0,92; 19,69][c]	0,046[f]

a: Es wurde angenommen, dass die Anzahl der berichteten Fälle mit UE der Anzahl der Personen mit UE entspricht.
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung (asymptotisch)
d: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [199])
e: nicht genauer spezifiziert
f: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [199]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl eingeschlossener Personen; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse

A3.3.3 Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

A3.3.3.1 Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

Daten zu Konsequenzen auf falsch-negativen Screeningbefunden wurden in den Studien nicht berichtet.

A3.3.3.2 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

In der folgenden Tabelle 24 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu den Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden dargestellt.

Tabelle 24: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening						
DANTE	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
DLCST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITALUNG	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
LUSI	niedrig	nein	ja	ja	nein[a]	hoch
MILD	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NELSON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: diskrepante Angaben zwischen den Publikationen
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Die Ergebnisse der Studien mit verwertbaren Daten zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Ergebnisse – Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit	N die zum Screening eingeladenen Personen	Personen mit Ereignissen	
			n	%
Ergebnisse für die Low-Dose-CT-Screening-Gruppe				
DANTE[a]				
Operation[b] bei benignem Befund	während der gesamten Screeningphase	I: 1264 V: 1186	I: 17 V:5	I: 1,3 V: 0,4
DLCST				
Operation[c] bei benignem Befund	ca. 1 Jahr nach dem letzten Screening	2052	7	0,3[d]
geringfügige Komplikationen nach Operation bei benignem Befund	ca. 1 Jahr nach dem letzten Screening	2052	2[e]	0,1[d]
ITALUNG				
negative optische FBS	während der gesamten Screeningphase (4 Screeningrunden, T0–T3)	1613	16[f]	1,0[d]
Resektion bei benigner Lungenpathologie	während der gesamten Screeningphase (4 Screeningrunden, T0–T3)	1613	4	0,2[d]
LUSI				
Biopsien für benignen Befund	Screeningrunde 1	2029	30	1,5
	Screeningrunde 2	2000	19	1,0[d]
	Screeningrunde 3	1978	12	0,6[d]
	Screeningrunde 4	1954	16	0,8[d]
	Screeningrunde 5	1925	13	0,7[d]
MILD				
invasive diagnostische Prozedur[g] bei benignem Befund	7,3 Jahre im Median	jährliches Screening: nach 7 Screeningrunden		
		1190	1	0,1[d]
		2-jährliches Screening: nach 4 Screeningrunden		
		1186	3	0,3[d]
kleinere Lungen-Resektionen bei benigner Histologie	10 Jahre (jährliches und 2-jährliches Screening zusammen)	2376	3	0,1[d]

Tabelle 25: Ergebnisse – Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit	N die zum Screening eingeladenen Personen	Personen mit Ereignissen	
			n	%
NELSON				
invasive diagnostische Prozeduren[i] aufgrund eines oder mehrerer falsch-positiver Screeningbefunde	nach 3 Screeningrunden[h]	7915	67	0,8[d]
schwerwiegende[j] Komplikationen bei operierten[k] Personen mit benignem Befund	April 2004 bis Dezember 2008[h]	7915	3	0 [dl]
geringfügige[m] Komplikationen bei operierten[k] Personen mit benignem Befund		7915	20	0,3[d]

a: In beiden Studienarmen erfolgten zu Baseline ein Röntgenthorax und 3-Tages-Sputumzytologie. Allein diese Studie berichtete Daten für die Interventions- und Vergleichsgruppe zu diesem Endpunkt.
b: Mediastinoskopien, VATS-Wedge-Resektionen, offene Wedge-Resektionen und VATS-Biopsien
c: VATS
d: eigene Berechnung
e: 1 Person mit Luftleck über mehr als 7 Tage und 1 Person mit Vorhofflimmern
f: In 6 weiteren Fällen wurde in einer späteren Untersuchung Lungenkrebs diagnostiziert.
g: transthorakale Feinnadelpunktion, Fiberbronchoskopie und transbronchiale Feinnadelpunktion
h: Die Screeningphase war zu dem Zeitpunkt der Erhebung dieser Werte noch nicht vollständig, aber größtenteils abgeschlossen.
i: 61 Operationen (Mediastinoskopie, Sternotomie, VATS, Thorakotomie) und 6 transthorakale Biopsien
j: Schwerwiegende Komplikationen umfassten: Blutungen, die eine erneute Operation erfordern, Empyem, Lungenentzündung, Myokardinfarkt, Nierenversagen, postoperativer Schlaganfall, kritische Arrhythmie und Lungenembolie, Atemstillstand und postoperative Herzinsuffizienz mit Lungenödem, Chylothorax, Hämothorax und Magen-Darm-Komplikationen, die eine operative Reintervention erfordern, und Laparotomie
k: Es sind nur für die benignen Fälle Komplikationen berichtet worden, die einer VATS oder einer Thorakotomie unterzogen worden sind. Es sind nicht für alle operierten benignen Fälle Komplikationen bekannt.
l: 0,04 gerundet auf 0
m: nicht lebensbedrohliche Komplikationen

CT: Computertomografie; FBS: Fiberbronchoskopie; HR: Hazard Ratio; I: Intervention; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl der zum Screening eingeladenen Personen; V: Vergleich; VATS: videoassistierte Thorakoskopie

A3.3.3.3 Überdiagnosen

Einschätzung der Ergebnissicherheit des Überdiagnoserisikos

Überdiagnoserisiken lassen sich mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit aus adäquaten RCTs ableiten, wenn mindestens die folgenden Kriterien erfüllt sind:

1) Der Interventionsgruppe wird eine Screeningstrategie (Früherkennungsmaßnahme und ggf. Behandlung) über einen bestimmten festgelegten Zeitraum (Screeningphase, Periode 1) angeboten.
2) In der parallel beobachteten Kontrollgruppe wird diese Screeningstrategie nicht angeboten (Periode 1).
3) Beide Gruppen werden nach Periode 1 ohne weitere Früherkennungsmaßnahmen für eine ausreichende Dauer weiterbeobachtet (Periode 2).

Alle Studien erfüllen das 1. Kriterium. Für die Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening wurde angenommen, dass ein Röntgenthorax-Screening vergleichbar ist zu keinem Screening. Folglich erfüllen alle Studien auch das 2. Kriterium. Allerdings können eine geringe Teilnehmerrate in der Interventionsgruppe und eine hohe Kontamination in der Vergleichsgruppe das Ergebnis dahin gehend verzerren, dass das Überdiagnoserisiko unterschätzt wird [200]. Von den Studien berichten 4 eine Kontamination zwischen 1 und 7 %. Es bleibt offen, wie valide diese Angaben sind. Für die anderen 4 Studien liegen keine Informationen zur Kontamination vor. Die Teilnehmerraten variieren zwischen 96 % und 81 % (siehe Tabelle 14).

Damit das Überdiagnoserisiko adäquat geschätzt werden kann, ist eine ausreichende Weiterbeobachtung nach Abschluss der Screeningphase notwendig. Die minimale Zeit für die Periode 2 sollte der Lead-Time entsprechen, aber wenn möglich deutlich länger sein. Andernfalls kommt es zu einer Überschätzung des Überdiagnoserisikos. Die Lead-Time bezeichnet man als den Zeitraum, um den die Diagnose durch das Screening vorgezogen wird. Die Lead-Time ist nicht zu beobachten, sondern kann nur geschätzt werden [200]. Auf Basis einer Modellierung von Patz et al. [139] zur präklinischen Phase sollte die Periode 2 wenigstens 3,6 Jahre betragen, damit das Überdiagnoserisiko bei Vorliegen eines NSCLC adäquat geschätzt werden kann. Ausgenommen wurde das oft langsam wachsende bronchioloalveoläre Karzinom, welches zur Gruppe der Adenokarzinome zählt (und nach aktueller WHO-Klassifizierung abgelöst wurde durch die Bezeichnung lepidisches Adenokarzinom [4].) Hierfür bedarf es einer deutlich längeren Weiterbeobachtung, da hierfür die präklinische Phase auf 32,1 Jahre geschätzt wurde [139]. Im Gegensatz zu NSCLC sind SCLC, die etwa 15 % aller Lungenkarzinome ausmachen, rasch progredient [1].

Die Angaben der DLCST-Studie beziehen sich auf eine 5-jährige Beobachtungszeit nach Abschluss der Screeningphase. In der ITALUNG-Studie ist bei einer Screeningphase von 3 Jahren und einer medianen Gesamtbeobachtungszeit von 8,5 Jahren die Periode 2 vergleichbar. In den Studien DANTE, MILD und NELSON wurden Daten für eine geringfügig kürzere Weiterbeobachtung als in der DLCST-Studie berichtet. Im Mittel wurde auch für die LUSI-Studie die minimale Weiterbeobachtungszeit erreicht. Für die NLST-Studie war die Beobachtungszeit nach Abschluss der Screeningphase deutlich länger. Für die LSS-Studie lagen zur Berechnung der Überdiagnosen keine Daten aus der Weiterbeobachtung nach der Screeningphase vor. Insgesamt wird die Dauer der Periode 2 mit Ausnahme für die Studie LSS

für alle übrigen Studien als ausreichend eingeschätzt, sodass auch das 3. Kriterium als erfüllt betrachtet wird.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Überdiagnosen

In der folgenden Tabelle 26 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu den Überdiagnosen dargestellt.

Tabelle 26: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Überdiagnosen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening						
DANTE	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
DLCST	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITALUNG	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
LUSI	niedrig	nein	ja	ja	nein[a]	hoch
MILD	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
NELSON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening						
NLST	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
LSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a: diskrepante Angaben zwischen den Publikationen
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die Ergebnisse der Studien mit verwertbaren Daten zu Überdiagnosen sind in Tabelle 27 und Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse – Überdiagnosen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich				Überdiagnoserisiko	
		N_s	Personen mit Ereignis				N_c	Personen mit Ereignis			Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen (S_2 / N_s – C_2 / N_c)	Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase (S_2 − C_2) / S_1
			S_1	S_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre		C_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	%[a, b] [95 %-KI[a, b]]	%[a, b] [95 %-KI[a, b]]
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening												
DANTE	8,35 Jahre (Median)	1264	k. A	104	k. A.	k. A.	1186	72	k. A.	k. A.	2,2 [0,1; 4,2]	k. A.
DLCST	mindestens 9 Jahre	2052	68	96	19 439	4,9[a]	2052	53	19 547	2,7[a]	2,1 [1,0; 3,2]	63,2 [29,0; 137,8]
ITALUNG	8,5 Jahre (Median)	1613	42	67	14 658	5,0[a]	1593	71	14 247	5,4[a]	0[c]	0[c]
LUSI	mindestens 7 Jahre durchschnittlich 8,8 Jahre	2029	63	85	k. A.	k. A.	2023	67	k. A.	k. A.	0,9 [0; 2,0]	28,6 [6,0; 135,9]
MILD (jährliches und 2-jährliches Screening zusammen)	10 Jahre	2376	k. A	98	22 714	4,32[a]	1723	60	16 102	3,73[a]	0,6 [0; 1,8]	k. A.
NELSON (nur Männer)	10 Jahre	6583	247	344	k. A.	5,58	6612	304	k. A.	4,91	0,6 [0; 1,4]	16,2 [4,2; 61,8]

Tabelle 27: Ergebnisse – Überdiagnosen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich				Überdiagnoserisiko	
		N_s	Personen mit Ereignis				N_c	Personen mit Ereignis			Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen ($S_2 / N_s – C_2 / N_c$)	Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase ($S_2 − C_2) / S_1$
			S_1	S_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre		C_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	%[a, b] [95 %-KI[a, b]]	%[a, b] [95 %-KI[a, b]]
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening												
LSS	1 Jahr	1660	k. A.	40	k. A.	k. A.	1658	20	k. A.	k. A.	1,2 [0,3; 2,1]	k. A.
NLST	11,3 Jahre (Median)	26 722	720	1701	k. A.	6,38	26 730	1681	k. A.	6,29	0,1 [0; 0,5]	2,8 [0,0; 742,1]

a: eigene Berechnung
b: negative Schätzer wurden auf 0 gesetzt
c: In der Interventionsgruppe wurden weniger Lungenkrebsfälle diagnostiziert als in der Kontrollgruppe. Damit sind keine Überdiagnosen nachweisbar

C_2: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; N_C: Anzahl der Personen in der Kontrollgruppe; N_s: Anzahl der Personen in der Screeninggruppe; S_1: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S_2: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit

Tabelle 28: Ergebnisse – Überdiagnosen getrennt nach Geschlecht

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention					Vergleich				Überdiagnoserisiko	
		N_s	Personen mit Ereignis				N_c	Personen mit Ereignis			Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen (S_2 / N_s – C_2 / N_c)	Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase (S_2 – C_2) / S_1
			S_1	S_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre		C_2	Personenjahre	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	%[a, b] [95 %-KI[a, b]]	%[a] [95 %-KI[a]]
Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening												
LUSI												
Frauen	mindestens 7 Jahre; durchschnittlich 8,8 Jahre	714	20	26	k. A.	k. A.	716	21	k. A.	k. A.	0,7 [0; 2,6]	25,0 [1,2; 540,9]
Männer		1315	43	59	k. A.	k. A.	1307	46	k. A.	k. A.	1,0 [0; 2,5]	30,2 [5,0; 184,2]
Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening												
NLST												
Frauen	6,5 Jahre (Median)	10 953	k. A.	434	k. A.	63,8[a]	10 969	395	k. A.	58,0[a]	0,4 [0; 0,9]	k. A.
Männer		15 769	k. A.	655	k. A.	67,8[a]	15 761	574	k. A.	59,4[a]	0,5 [0,1; 0,9]	k. A.

a: eigene Berechnung
b: negative Schätzer wurden auf 0 gesetzt

C_2: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N_C: Anzahl der Personen in der Kontrollgruppe; N_s: Anzahl der Personen in der Screeninggruppe; S_1: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S_2: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit

A3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien nicht berichtet oder waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

A3.3.5 Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte lungenkrebsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität wurden Sensitivitätsanalysen unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening durchgeführt (siehe Abschnitte 4.5.1.1 und 4.5.1.2).

A3.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden das Alter der CT-Geräte (8 Studien), die Größe des Zentrums (8 Studien) und das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (4 Studien) als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht (siehe Abschnitt 4.5.1.1). Für den Endpunkt lungenkarzinomspezifische Mortalität wurden das Alter der CT-Geräte (8 Studien), die Größe des Zentrums (8 Studien), Vorliegen einer COPD bei Studienbeginn (1 Studie) sowie Geschlecht (4 Studien) und Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (1 Studie) als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht (Abschnitt 4.5.1.2).

Die Größe des Screeningzentrums wurde approximiert, indem die Anzahl der rekrutierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in Bezug gesetzt wurde zu der Anzahl der Zentren. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von weniger als 3000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern pro Zentrum wurde die Größe der teilnehmenden Zentren als klein eingestuft, bei 3000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder mehr als groß. Die Einteilung der Studien in Subgruppen nach Alter der CT-Geräte und Größe des Screeningzentrums war letztlich identisch. Studien, in denen ältere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in kleinen Zentren durchgeführt und Studien, in denen neuere CT-Geräte verwendet wurden, wurden in großen Zentren durchgeführt.

Für die genannten Subgruppenmerkmale zeigte sich in keiner der Subgruppenanalyse eine statistische Signifikanz, sodass keine Interaktion vorlag. Da für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht der Interaktions-p-Wert zum Endpunkt Gesamtmortalität nahe der Signifikanzgrenze lag, wurden alle Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse in den Abschnitten zur Mortalität dargestellt.

Für den Endpunkt Überdiagnosen berichteten 2 Studien ausschließlich Ergebnisse für Männer, aus 2 weiteren Studien konnten nach Geschlecht getrennte Daten ausgewertet werden. Diese Ergebnisse deuteten nicht auf eine Interaktion hin.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da keine (verwertbaren) Daten vorlagen.

Für die Subgruppenmerkmale Tabakkonsum, Raucherstatus, Screeningintervall und Anzahl der Screeningrunden wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da sich die Studien nicht passenden Kategorien zuordnen ließen oder hinsichtlich des Merkmals keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien vorlagen. Es lagen auch keine verwertbaren Subgruppenanalysen vor, die innerhalb einzelner Studienpopulationen durchgeführt wurden.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurde die systematische Übersicht von Snowsill et al. aus dem Jahr 2018 [12] identifiziert und als aktuell und hochwertig bewertet. Die Ergebnisse stimmen nur teilweise mit den Ergebnissen dieses Berichts überein. Abweichungen lassen sich u. a. auf den Einschluss aktuellerer Publikationen mit längerer Beobachtungsdauer (z. B. NELSON) zu den bereits aus Snowsill et al. bekannten Studien sowie auf methodische Differenzen zurückführen. Beispielsweise haben Snowsill et al. es als wahrscheinlich erachtet, dass ein Röntgenthorax-Screening der üblichen Standardversorgung entspricht in Bezug auf die Früherkennung von Lungenkrebs. Folglich sind die Ergebnisse der NLST-Studie in die Hauptanalysen der Übersicht eingeflossen. Demgegenüber wurde in diesem Bericht ein Screening mittels Röntgen nicht der üblichen Standardversorgung gleichgesetzt. Dementsprechend wurden die Studien mit Röntgenthorax-Screening als Vergleichsintervention nicht in der Hauptanalyse, sondern in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität und auch der lungenkrebsspezifischen Mortalität konnte in Snowsill 2018 kein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden. Dabei wurden die Daten von 4 Studien gepoolt, die mindestens eine 5-jährige Beobachtungsdauer berichteten (DANTE, DLCST, MILD und NLST). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Studien ausschließlich zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu psychosozialen Konsequenzen des Screenings folgerten die Autorinnen und Autoren auf Basis von 4 Studien (NELSON, NLST, DLCST und UKLS), dass die Ergebnisse aufgrund fehlender statistischer Signifikanz (NELSON und NLST) oder fragwürdiger klinischer Relevanz (DLCST und UKLS) wenig aussagekräftig seien. Sofern statistisch signifikante Unterschiede vorlagen, traten diese eher zugunsten des Lungenkrebsscreenings auf als zu keinem Screening. Für den vorliegenden Bericht wurden die Daten zu diesem Endpunkt aus unterschiedlichen Gründen als nicht verwertbar eingeschätzt (siehe Abschnitt A4.3.2). Bezüglich Überdiagnosen weisen Snowsill et al. auf eine begrenzte Datenlage hin und zitieren die Ergebnisse der NLST-Studie, die nach einer Beobachtungsdauer von 6,5 Jahren einen Überdiagnosen-Anteil bezogen auf Personen mit Lungenkrebsdiagnosen von 18,5 % (95 %-KI [5,4; 30,6]) berichtet. In diesem Bericht zeigen Daten aus 5 Studien (DLCST, ITALUNG, LUSI, NELSON und NLST) zur Abschätzung des Überdiagnoserisikos pro positivem Befund bei einer Beobachtungszeit von mindestens 8,5 Jahren einen stark divergierenden Anteil von 0 % bis 63 %, der sich vermutlich auf studienspezifische Unterschiede, wie z. B. den Einsatz unterschiedlicher CT-Geräte, zurückführen lässt (siehe Kapitel 5). Hinsichtlich UEs berichten Snowsill et al. Ergebnisse aus 2 Studien mit Ergebnissen sowohl für die Interventions- als auch für die Vergleichsgruppe (DANTE und NLST). Laut den Autorinnen und Autoren der systematischen Übersicht war der erhöhte Anteil an bedeutenden Komplikationen in der Interventionsgruppe auffällig. In diesem Bericht zeigte sich hinsichtlich UEs, basierend auf der Studie DANTE, ebenfalls ein Effekt

zuungunsten des Screenings. Die Daten zu UEs aus der NLST-Studie wurden für diesen Bericht nicht berücksichtigt, da angezweifelt wird, dass ein Röntgenthorax-Screening ein adäquater Vergleichskomparator ist, um den Effekt des Low-dose-CT-Screenings im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich des Auftretens von UEs untersuchen zu können. Snowsill et al. schlussfolgern einen – mit erheblichen Unsicherheiten verbundenen – positiven Effekt bez. der Reduktion der Sterblichkeit durch ein Low-Dose-CT-Screening. Ebenfalls thematisieren sie einen Schaden durch Überdiagnosen. Trotz aktuellerer Datenlage und methodischer Differenzen ähnelt das Gesamtfazit dieses Berichts den in der systematischen Übersicht von Snowsill getroffenen Schlussfolgerungen.

A4.2 Empfehlungen internationaler Leitlinien

Die deutsche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ [5] enthält 3 Empfehlungen zum Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT. Die Evidenz aller 3 Empfehlungen wurde, basierend auf dem Cochrane Review von Manser et al. aus dem Jahr 2013 [201], mit der Stufe 1a bewertet. Die Leitlinien-Autorinnen und Autoren sprechen 2 Empfehlungen (Empfehlungsgrad 0: „kann“) für ein jährliches Screening unter Beachtung einer dritten Empfehlung zu organisatorischen Voraussetzungen für folgende 2 Risikogruppen aus:

(1.) Für asymptomatische Personen zwischen 55 und 74 Jahren, die insgesamt einen Tabakkonsum von mehr als 30 Packungsjahren aufweisen und weniger als 15 Jahre rauchabstinent sind. Als Rationale für die erste Empfehlung werden die Ergebnisse zur Lungenkrebsmortalität von 4 RCTs (NLST, DANTE, MILD und DLCST) dargestellt und es wird auf die noch ausstehenden Ergebnisse aus den beiden RCTs NELSON und LUSI verwiesen. Gleichzeitig weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass bis zu diesem Zeitpunkt nur die NLST-Studie einen „positiven Effekt auf die lungenkarzinombedingte Mortalität [zeigen] konnte“ [5]. Nach ihrer Auffassung „müssen die Daten kritisch gesehen werden und mögliche Risiken mit in Betracht gezogen werden“ [5]. In diesem Bericht wurden aktuellere Studienergebnisse berücksichtigt und die NLST-Studie nicht in die Hauptanalyse eingeschlossen.

(2.) Für asymptomatische Personen ab 50 Jahren, die einen Tabakkonsum von mehr als 20 Packungsjahren und zusätzlich einen von 7 festgelegten Risikofaktoren (Zustand nach (Z. n.) Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z. n. HNO-Malignom oder anderen rauchenassoziierten Malignomen, Z. n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose) aufweisen. Die Empfehlung basiert auf Erkenntnissen aus epidemiologischen Kohortenstudien, auf Modellrechnungen sowie auf den Einschlusskriterien der eingeschlossenen RCTs. In diesem Bericht wurden dagegen nur solche Studienergebnisse herangezogen, die im Rahmen von RCTs generiert wurden.

(3.) Als dritte Empfehlung (Empfehlungsgrad B: „sollte“) stellen die Autorinnen und Autoren strukturelle Rahmenbedingungen zur Umsetzung eines Screeningprogramms vor. Ein jährliches Screening sollte einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren umfassen und von einem multidisziplinären Behandlungsteam – idealerweise in einem zertifizierten

Lungenkrebszentrum – durchgeführt werden. Zusätzlich werden eine begleitende Raucher-Entwöhnung, eine fortlaufende Dokumentation und ein Befundvergleich sowie ein qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm gefordert. Die „Überlegungen zur Ausgestaltung eines Screeningprogramms“ in diesem Bericht (siehe Kapitel 5) orientieren sich vornehmlich an den in den eingeschlossenen Studien gewählten Rahmenbedingungen.

Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) hat 2014 eine Empfehlung für ein nationales Lungenkrebsscreening mittels Low-Dose-CT veröffentlicht [202]. Die Empfehlung basiert auf dem Evidenzgrad B, d. h., die USPSTF kommt mit moderater Sicherheit zu dem Schluss, dass ein jährliches Low-Dose-CT-Screening einen substanziellen Nutzen bei aktiven oder ehemaligen Rauchern (mind. 30 Packungsjahre, maximal 15 Jahre Rauchabstinenz) im Alter von 55 bis 80 Jahren bringt. Die Autorinnen und Autoren haben hierzu Ergebnisse aus mehreren RCTs (NLST, DANTE, DLCST, MILD und PLCO) ausgewertet. Sie nennen außerdem spezifische Kriterien zur Auswahl der Hochrisikopopulation und zur Ausgestaltung des Screeningprogramms, die auf Modellierungsstudien beruhen [203,204]. Den potenziellen Nutzen eines Screeningprogramms schätzt die USPSTF auf Basis einer Modellierungsstudie mit Daten der Studien NLST und PLCO, in der mit variierenden Einschlusskriterien eine optimierte Balance zwischen Nutzen und Schäden austariert wurde: Auf Kosten von einem Anteil von 10 % Überdiagnosen an allen Lungenkrebsdiagnosen und weniger als 1 % strahleninduzierter Todesfälle könne eine 14-prozentige Reduktion der lungenkrebsspezifischen Mortalität (oder 521 vermiedene Todesfälle pro 100 000 Personen unter Risiko) erreicht werden. Diese Schätzung für die Reduktion der lungenkrebsspezifischen Mortalität liegt in der gleichen Größenordnung wie die dieses Berichtes (6 von 1000 vermiedene Todesfälle). In diesem Bericht wurde darauf verzichtet, bez. Überdiagnosen einen einzigen Wert anzugeben, da der Anteil der Überdiagnosen stark variiert. Eine Angabe einer Spanne wurde daher als transparenter angesehen.

Das Whitepaper der Europäischen Röntgengesellschaft (European Society of Radiology, ESR) und der Europäischen Pneumologischen Gesellschaft (European Respiratory Society, ERS) aus dem Jahr 2020 [174] beschreibt auf Grundlage einer narrativen, nicht systematischen Literaturübersicht die aktuelle Evidenz zum Low-Dose-CT-Screening, einschließlich der Screeningaktivitäten der einzelnen europäischen Länder. Die Autorinnen und Autoren betonen den Stellenwert der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, insbesondere als Partner bei der Entscheidungsfindung im Screening-Prozess. Des Weiteren diskutieren die Autorinnen und Autoren aktuelle Standards bez. Risikoprädiktionsmodellen, Raucher-entwöhnungsprogrammen, Diagnose-Algorithmen, Low-Dose-CT-Untersuchungen (maximale effektive Dosis, computerassistierte und weitere unterstützende Verfahren), Vermeidung von Überdiagnosen und Schäden sowie den Umgang mit zusätzlichen, nicht lungenkrebsspezifischen Befunden und Biomarker-Tests. Schließlich entwerfen die Autorinnen und Autoren einen Aktionsplan zur Einführung eines organisierten Low-Dose-CT-Screenings auf europäischer, nationaler und lokaler Ebene, in welchem Lungenfachärztinnen und Lungenfachärzte und Radiologinnen und Radiologen Schlüsselrollen einnehmen.

Risikopräventionsmodelle sollten neben der Festlegung von Screeningdauer und -intensität zur effizienten Identifikation von Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern dienen. Empfohlen werden organisierte Behandlungspfade zur frühen Diagnosestellung zur Reduktion der Mortalität. Auf europäischer Ebene wird beispielsweise eine Empfehlung oder Leitlinie des Europäischen Rates zu bevölkerungsbasierten Screeningprogrammen in allen EU-Ländern gefordert einschließlich der Definition von Mindeststandards durch ein Kernteam der ERS und ESR. Auf nationaler Ebene werden neben der Gründung einer nationalen Expertengruppe unter Einbezug von Patientenvertreterinnen und -vertretern standardisierte Vorgehensweisen („standard operating procedures“) sowie Qualitätssicherungsmessungen einschließlich Nutzen-Schaden-Analysen empfohlen. Auf lokaler Ebene soll ebenfalls eine multidisziplinäre Expertengruppe (inkl. Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter) aufgestellt und benannt werden sowie die lokalen Infrastrukturen und Pfade definiert werden. Über alle Ebenen hinweg sollen Register zur Qualitätssicherung aufgestellt und auf europäischer Ebene gebündelt werden.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.3.1 Todesursachen in der NELSON-Studie

In der NELSON-Studie [91] wurde für die männlichen Teilnehmer eine Todesursachenstatistik berichtet. Daraus geht hervor, dass in der Screeninggruppe 6 Prozentpunkte weniger Lungenkrebstodesfälle aufgetreten sind als in der Kontrollgruppe (160 [18,4 %] versus 210 [24,4 %]). Gleichzeitig sind in der Screeninggruppe insgesamt mehr Personen verstorben als in der Interventionsgruppe (868 [13,2 %] versus 860 [13,0 %]), dabei ist die Krebsmortalität (ohne Lungenkrebs) in der Screeninggruppe um 3 Prozentpunkte erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe (318 [36,6 %] versus 289 [33,6 %]). Es ist aus der Publikation (De Koning 2020) nicht eindeutig ersichtlich, wie diese Daten zusammenpassen. Zur Erklärung dieser Ergebnisse sind weitere Analysen und Informationen erforderlich, wie beispielsweise eine Ereigniszeitanalyse. Es kann derzeit nur spekuliert werden, ob der erhöhte Anteil an tödlichen Krebserkrankungen in der Interventionsgruppe Folge einer Datenverzerrung beispielsweise durch Fehlklassifizierung unbekannter Ursache sind oder z. B. Folge konkurrierender Risiken.

A4.3.2 Nicht verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In 4 Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. Diese Daten wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht herangezogen.

Die NELSON-Studie berichtet zwar umfangreiche Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, allerdings fehlen zum einen die entsprechenden Daten der Vergleichsgruppe oder die Teilnehmerraten sind so unterschiedlich (größer als 15 Prozentpunkte Unterschied bezüglich der Anteile fehlender Werte) zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, dass die Daten nicht verwertbar waren.

Die in der DLCST-Studie berichteten Daten zu psychosozialen Konsequenzen des Lungenkrebsscreenings sind aus folgendem Grund für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Der in der Studie eingesetzte Fragebogen wurde zur Bewertung psychosozialer Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden konzipiert. In den vorliegenden Publikationen wurde allerdings nur untersucht, wie die Teilnehmerinnen und Teilnehmer ihre Zuordnung zu der Interventions- oder Vergleichsgruppe bewerten. Diese Daten sind somit weder mit einem entsprechend validierten Instrument erhoben noch beantworten sie die Fragestellung des Berichts.

In der UKLS-Studie wurde zum einen, wie in der DLCST-Studie, der Einfluss der Zuordnung zur Interventions- oder Vergleichsgruppe untersucht und zum anderen der Einfluss des Screeningergebnisses in der Interventionsgruppe im Hinblick auf psychosoziale Belastungen. Beides ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der NLST-Studie wurden für diesen Bericht nicht berücksichtigt, da angezweifelt wird, dass ein Röntgenthorax-Screening ein adäquater Vergleichskomparator ist, um den entsprechenden Effekt des Low-dose-CT-Screenings im Vergleich zu keinem Screening untersuchen zu können.

A4.3.3 Nichtbetrachtung von Folgediagnostik, Behandlung und Stadienverschiebung als Endpunkte

Art und Anzahl der Interventionen, die sich als direkte Folge des Screenings anschließen, wurden nicht als Endpunkt berücksichtigt. Die unterschiedliche Häufigkeit und Intensität diagnostischer und therapeutischer Interventionen in den beiden Studiengruppen ist nicht interpretierbar in Bezug auf Nutzen und Schaden für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Das Lungenkrebsscreening hat die Vorverlagerung der Diagnose zum Ziel. Die damit verbundene frühere Behandlung führt aufgrund der Stadienverschiebung zu einer Änderung der Behandlung. Die Gruppenunterschiede bzw. die Ungleichbehandlung sind daher eine direkte Folge einer gewollten früheren Diagnose von Lungenkrebs. Da die entsprechenden Angaben in der Kontrollgruppe zumeist fehlen, wären zahlreiche Annahmen zu Häufigkeit und Intensität der Intervention in der Kontrollgruppe notwendig, was die Möglichkeit der Interpretation dieser Daten weiter infrage stellt. Darüber hinaus ist die Differenzierung zwischen rein diagnostischen und rein therapeutischen Prozeduren in den Studienergebnissen schwierig. Es wird angenommen, dass sich durch die Entdeckung von Lungenkrebs in einem früheren Stadium die Überlebensrate verbessert. Diese Annahme ist anhand entsprechender Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zu belegen. Die Stadienverschiebung an sich ist daher kein patientenrelevanter Endpunkt. Der Nutzen des unterschiedlichen Interventionsgeschehens, also des Screenings, muss sich letztlich im Endpunkt Mortalität abbilden. Der Schaden lässt sich in Form der Überdiagnosen (Folgediagnostik und Therapie sowie den daraus resultierenden Komplikationen) sowie aus unerwünschten Ereignissen von Diagnostik und Therapie im Vergleich der Gruppen abbilden. Eine Ausnahme bilden die Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden. Hier wurden invasive Folgeinterventionen zur Abklärung bei letztlich benignen Befunden als Endpunkt betrachtet, da es sich um verzichtbare, potenziell

komplikationsbehaftete Interventionen handelt, die in der Gruppe ohne Screening nur in geringem Maße auftreten dürften. Andere Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass 14 % bis 34 % aller invasiven Eingriffe einen benignen Befund ergeben und somit diese Eingriffe ohne Screening nicht notwendig gewesen wären [171].

A4.3.4 Definition falsch-positiver Befunde

Für die Bewertung des Schadens wurden die Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden betrachtet. Dabei wurden nur Angaben zu solchen Befunden betrachtet, die im Screening-CT auffällig waren und für die sich mittels nachfolgender invasiver Abklärungsdiagnostik (z. B. Biopsie) der Verdacht Lungenkrebs nicht bestätigt hat. Hierbei handelt es sich um die Abklärung eines positiven Befundes mit dem Ziel einer histologischen oder zytologischen Diagnosesicherung im Rahmen von (1) bronchoskopischen bzw. endobronchialen Biopsien, (2) transthorakalen Biopsien (z. B. Ultraschall- oder CT-gesteuerte Punktionen) oder (3) chirurgischen Verfahren (Thorakoskopie, Thorakotomie, Mediastinoskopie oder video-assistierte thorakoskopische Chirurgie, VATS). Somit fallen die als „kontrollbedürftig“ eingestuften Befunde von Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern, die nach einem ersten auffälligen CT-Befund allein durch bildgebende Diagnostik wie bspw. nach einigen Monaten eine weitere CT-Untersuchung untersucht wurden, nicht unter diese Definition.

A4.3.5 Unerwünschte Ereignisse als Folge einer Behandlung

Verwertbare Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse lagen für die Nutzenbewertung nur für 1 einzige der 6 Studien zum Vergleich gegen kein Screening, und zwar aus der DANTE-Studie, vor. Das Screening verfolgt das Ziel, den Lungenkrebs möglichst frühzeitig zu entdecken, sodass dieser noch operabel ist. Aufgrund der erhöhten Operationsrate in der Interventionsgruppe steigt auch das Risiko, infolge der Operation ein UE zu erleiden. Somit sind die entsprechenden Ergebnisse der Studie DANTE plausibel. In der Studie wurde jedoch keine vollständige Erhebung aller unerwünschten Ereignisse durchgeführt, sondern ausschließlich solche unerwünschten Ereignisse berichtet, die nach einer Operation eines auffälligen Befunds aufgetreten sind. Somit sind UEs infolge von anderen Behandlungsformen wie z. B. einer Chemotherapie nicht erfasst. Zudem ist das Auftreten von UEs in der Screeninggruppe und in der Vergleichsgruppe nicht direkt miteinander vergleichbar. So ist es wahrscheinlich, dass bei einem vorgezogenen Diagnosezeitpunkt in der Screeninggruppe die UEs infolge der früheren Behandlung deutlich früher auftreten als in der Vergleichsgruppe. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsformen in den verschiedenen Krebsstadien ist außerdem erwartbar, dass sich die UEs in der Interventions- und Vergleichsgruppe hinsichtlich ihres Schweregrads unterschieden. Hierzu liegen in den Studien allerdings keine ausreichenden Daten vor, um eine Aussage dazu treffen zu können. Die vorliegenden Ergebnisse liefern demnach nur einen sehr kleinen Ausschnitt aus der Dynamik von Zeitpunkt, Art und Schweregrad von UEs, die bei einem Vergleich zwischen einer gescreenten und nicht gescreenten Gruppe auftreten können. Zudem liegen solche Ergebnisse nur aus 1 von 6 Studien vor. Aufgrund der Datenlage sind daher die Ergebnisse zu UE von geringer Aussagekraft für die Abwägung von Nutzen und Schaden des Screenings.

A4.3.6 Schaden durch Strahlenexposition

Ein Aspekt, der beim Lungenkrebsscreening in der Nutzen-Schaden-Abwägung ebenfalls berücksichtigt werden muss, ist die Strahlenexposition, die von der CT-Untersuchung ausgeht. Auch wenn durch die technische Weiterentwicklung die Strahlendosis einer CT-Untersuchung der Lunge reduziert werden konnte, geht mit diesem Verfahren das Risiko einher, dass ein strahleninduzierter Krebs entsteht. Im Zuge des neuen Strahlenschutzgesetzes (§ 84), das am 12.05.2017 beschlossen wurde, erhielt das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMU) die Aufgabe, die Zulässigkeit von Früherkennungsuntersuchungen, die mit einer Anwendung ionisierender Strahlung einhergehen, festzulegen. Die wissenschaftliche Bewertung wird durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt, geregelt durch eine Verwaltungsvorschrift [205]. Das Ergebnis der Bewertung des BfS zum Lungenkrebsscreening steht zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Vorberichts noch aus. Vor diesem Hintergrund wurde in dieser Bewertung darauf verzichtet, eine Bewertung der Strahlenbelastung durch die unterschiedlichen Screeningstrategien vorzunehmen. Beispielhaft werden an dieser Stelle die Ergebnisse einer Auswertung der ITALUNG-Studie berichtet. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass mit einem neueren Mehrzeilen-CT-Gerät eine niedrigere Strahlendosis erreicht wird als mit der älteren Geräte-Generation, einem Single-Slice-CT-Gerät (0,83 mSv pro Person und Jahr vs. 1,46 mSv pro Person und Jahr) [38]. Die Autoren der Studie schätzen das strahleninduzierte Krebsrisiko unter Berücksichtigung der Angaben der effektiven Dosis und unter Einbezug eines Risikokoeffizienten. Der Risikokoeffizient gibt das Lebenszeitrisiko pro Dosis für eine repräsentative Bevölkerungsgruppe an und ist über das Geschlecht und Expositionsalter gemittelt [206]. Verschiedene nationale Organisationen (Internationale Strahlenschutzkommission [International Commission on Radiological Protection / ICRP], Komitee der Akademie der Wissenschaften der USA [National Academy of Sciences Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation / BEIR], und die britische Strahlenschutzbehörde [National Radiological Protection Board / NRPB]) ermitteln auf Basis von Beobachtungsstudien und durch Modellierung unterschiedliche Risikokoeffizienten. Für die Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer der ITALUNG-Studie betrug die durchschnittliche effektive Dosis über die Screeningphase von 4 Jahren zwischen 6,2 mSv und 6,8 mSv für alle Low-Dose-CT-Untersuchungen und für die weitere Folgediagnostik. Die mittlere Anzahl strahleninduzierter Krebserkrankungen wurde auf 0,12 bis 0,33 pro 1000 Personen geschätzt, je nach bestrahltem Körpervolumen und Risikokoeffizient [40].

A4.3.7 Betrachtung der Studien Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening für den Endpunkt Überdiagnosen

Unter der Annahme, dass ein Röntgenthorax-Screening hinsichtlich der Detektion von Lungenkrebs auf eine Kontrollgruppe ohne Screening übertragbar ist, wurden auch die beiden Studien LSS und NLST zur Schätzung der Überdiagnosen des Low-Dose-CT-Screenings als geeignet betrachtet. Patz et al. [139] konnten anhand eines Modells zeigen, dass der Anteil der Überdiagnosen bei einem Low-Dose-CT-Screening im Vergleich zu keinem Screening größer

war als im Vergleich zum Röntgenthorax-Screening. Somit könnte in den Studien LSS und NLST der Anteil an Überdiagnosen für das Low-Dose-CT-Screening unterschätzt werden, allerdings liegen die Werte für den Anteil der Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen mit 1,2 % und 0,1 % für die Studien LSS und NLST im Bereich der Studien zum Vergleich gegen kein Screening (0 bis 2,2 %).

A4.3.8 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Einschluss weiterer Studientypen und Datenquellen

Im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan wurde angeregt, zusätzlich zu den zu berücksichtigenden RCTs weitere Studientypen einzuschließen. Mittels Studientypen wie Querschnitts-, Kohorten- und Registerstudien sollten einzelne Elemente der Screening-Kette, dabei auch insbesondere Studien zur Bewertung der diagnostischen Testgüte und der Definition der geeigneten Zielgruppe, bewertet werden. Die Ergebnisse solcher Studien ließen sich in Modellierungen zusammenführen. Die Stellungnehmenden begründeten dies damit, dass die Technologien und Diagnosekriterien in den RCTs mittlerweile überholt seien. Es wurde beispielsweise angeregt, zusätzlich zu den zu berücksichtigenden RCTs u. a. die I-ELCAP-Studie [207] einzuschließen, deren Design „echten" Screeningprogrammen näherkäme. Interessant sei es zudem, anhand von gesundheitsökonomischen Studien die Kosteneffektivität eines Screenings mit anderen Interventionen im Bereich Lungenkrebs zu vergleichen.

Die Nutzenbewertung berücksichtigt alle Teile der Screeningkette und zielt nicht allein auf die Bewertung einzelner Aspekte wie beispielsweise der diagnostischen Testgüte. In der Regel sind nur qualitativ hochwertige RCTs geeignet, kausal begründete Effekte nachzuweisen, und liefern daher die notwendige Aussagesicherheit für die Nutzenbewertung eines Low-Dose-CT-Screenings. Querschnittsstudien oder Kohortenstudien ohne Kontrollarm, wie die genannte I-ELCAP-Studie, sind nicht in der Lage, Effekte des Screenings auf die Mortalität und den Anteil an Überdiagnosen zu messen, und erlauben somit keine verlässlichen Aussagen zur Bewertung eines entsprechenden Screeningprogramms. Limitationen bezüglich der von Stellungnehmenden vorgeschlagenen Datensimulationen einzelner Screening-Parameter betreffen die zahlreichen Modellannahmen, die in eine so geringe Aussagesicherheit münden, dass diese Publikationen für eine Nutzenbewertung ungeeignet sind. Zudem wurde von den Stellungnehmenden keine Literatur genannt, die Hinweise auf die von ihnen postulierte Verbesserung der Low-Dose-CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität durch technische Weiterentwicklung seit Initiierung der RCTs aufzeigt. Die zitierte Literatur beschäftigt sich in erster Linie mit Änderungen des Cut-offs für die Lungenkrebsdiagnose sowie variierenden Definitionen von Hochrisikogruppen, wobei sich erwartungsgemäß die Sensitivität des Verfahrens nur auf Kosten der Spezifität erhöhen lässt und umgekehrt. Damit fehlt die Begründung für die Annahme der Stellungnehmenden, dass die seit Jahren laufenden RCTs keine belastbaren Aussagen über ein Screeningprogramm mit Methoden nach heutigem Stand liefern können. Sofern verwertbare Daten aus RCTs vorliegen, werden, wie im Berichtsplan vorgesehen, einzelne Screening-Parameter wie Diagnosekriterien (Cut-off-Werte), variierende

Definitionen von Hochrisikopopulationen, die Aktualität der RCTs (Einsatz älterer versus neuere Geräte bzw. Diagnosestrategien in den Studien) und die Dauer der Screeningphase als mögliche Effektmodifikatoren in die Analysen einbezogen. Die von den Stellungnehmenden geforderte Evaluation gesundheitsökonomischer Aspekte ist im Auftrag des G-BA nicht vorgesehen und wird daher nicht berücksichtigt.

Die Stellungnehmenden merkten darüber hinaus an, dass weitere Datenquellen berücksichtigt werden sollten. Als potenzielle Datenquellen forderten sie sowohl Kontakte zu Sachverständigen als auch Erfahrungsberichte / Screeningleitlinien aus Ländern, die bereits über Erfahrungen mit (Lungenkrebs-)Screeningprogrammen verfügen. Des Weiteren wurden in Kürze zu erwartende Publikationen der NELSON-Studie genannt.

Bei der Erstellung des Berichts sind externe fachkundige Sachverständige eingebunden. Des Weiteren werden im Rahmen der Stellungnahmeverfahren zu Berichtsplan und Vorbericht Anregungen und Hinweise weiterer Sachverständiger berücksichtigt. Die Erkenntnisse internationaler Sachverständiger fließen auf Basis von geeigneten Publikationen in die Bewertung ein. Die von den Stellungnehmenden angeführte Literatur wie z. B. Screening-Leitlinien aus den USA [202] enthalten keine für die Nutzenbewertung des Low-Dose-CT-Lungenkrebsscreenings relevanten Publikationen, die nicht bereits über die Informationsbeschaffung des Berichts identifiziert wurden. Um sicherzustellen, dass in Kürze zu erwartende Ergebnis-Publikationen relevanter Studien (z. B. der NELSON-Studie) in der Bewertung berücksichtigt werden können, wurden entsprechende Autorenanfragen gestellt. Sekundärliteratur zu Aspekten der Implementierung eines Screenings sind aufgrund ihrer primär deskriptiven Natur ungeeignet zur Bewertung des Nutzens eines Screenings und werden daher nicht berücksichtigt.

Berücksichtigung der Zentrumsgröße als Effektmodifikator

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass die Größe des Behandlungszentrums einen Einfluss auf Schäden haben könnte.

Der Berichtsplan sieht die Möglichkeit vor, zusätzliche Effektmodifikatoren zu untersuchen. Sofern entsprechende verwertbare Daten aus RCTs vorliegen, werden im Bericht Analysen hinsichtlich dieses Faktors durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen werden in den Kapiteln 4.5.1.1 und 4.5.1.2 beschrieben.

Einteilung der Diagnosen in positiv, negativ und kontrollbedürftig

Im Hinblick auf die Terminologie merkten die Stellungnehmenden an, dass „kontrollbedürftige“ bzw. „intermediate“ Befunde begrifflich von „positiven“ und „negativen“ Befunden abzugrenzen seien sowie auch die damit verbundenen Abklärungsalgorithmen und Einteilung in falsch- und richtig-positive Fälle. Die Stellungnehmenden empfahlen eine differenzierte Betrachtung der gewählten Begrifflichkeiten und Abklärungsalgorithmen in den einzelnen Studien.

Im Bericht werden die Screeningalgorithmen der einzelnen eingeschlossenen Studien differenziert beschrieben, also auch ihre Unterscheidung der Befunde in „positiv“,

„kontrollbedürftig“ und „negativ“. Die Definition falsch-positiver Befunde und ihre Interpretation in Abgrenzung zur Kategorie „kontrollbedürftig“ werden in Abschnitt A4.3.4 beschrieben.

A5 Literatur

1. Bösch D. Lunge und Atemwege. Berlin: Springer; 2014.

2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68(6): 394-424.

4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015; 10(9): 1243-1260.

5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer 020/007OL [online]. 02.2018 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.

6. Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumore. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.

7. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306(17): 1865-1873.

8. Diederich S, Lenzen Z, Puskas A, Koch AT, Yelbuz TM, Eameri M et al. Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax: experimentelle und klinische Untersuchungen. Radiologe 1996; 36(6): 475–482

9. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005; 237(2): 395-400.

10. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on ct images: from the Fleischner Society 2017. Radiology 2017; 284(1): 228-243.

11. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2018; 153(4): 954-985.

12. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018; 22(69): 1-276.

13. Wang X, Liu H, Shen Y, Li W, Chen Y, Wang H. Low-dose computed tomography (LDCT) versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97(27): e11233.

14. Ali N, Lifford KJ, Carter B, McRonald F, Yadegarfar G, Baldwin DR et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. BMJ Open 2015; 5(7): e008254.

15. Brain K, Carter B, Lifford KJ, Burke O, Devaraj A, Baldwin DR et al. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. Thorax 2017; 72(10): 912-918.

16. Brain K, Lifford KJ, Carter B, Burke O, McRonald F, Devaraj A et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. Thorax 2016; 71(11): 996-1005.

17. Dunn CE, Edwards A, Carter B, Field JK, Brain K, Lifford KJ. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. Patient Educ Couns 2017; 100(8): 1572-1579.

18. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. Health Technol Assess 2016; 20(40): 1-146.

19. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. Thorax 2016; 71(2): 161-170.

20. Marcus MW, Duffy SW, Devaraj A, Green BA, Oudkerk M, Baldwin D et al. Probability of cancer in lung nodules using sequential volumetric screening up to 12 months: the UKLS trial. Thorax 2019; 74(8): 761-767.

21. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, Devaraj A, Brain KE, Eisen T et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. Cancer Prev Res (Phila) 2014; 7(3): 362-371.

22. Nair A, Gartland N, Barton B, Jones D, Clements L, Screaton NJ et al. Comparing the performance of trained radiographers against experienced radiologists in the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. Br J Radiol 2016; 89(1066): 20160301.

23. Nair A, Screaton NJ, Holemans JA, Jones D, Clements L, Barton B et al. The impact of trained radiographers as concurrent readers on performance and reading time of experienced radiologists in the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. Eur Radiol 2018; 28(1): 226-234.

24. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. BMJ Open 2012; 2(2): e000663.

25. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Dossing M et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. Thorax 2014; 69(6): 574-579.

26. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). Thorax 2009; 64(5): 388-392.

27. Bons LR, Sedghi Gamechi Z, Thijssen CGE, Kofoed KF, Pedersen JH, Saghir Z et al. Growth of the thoracic aorta in the smoking population: the Danish Lung Cancer Screening Trial. Int J Cardiol 2020; 299: 276-281.

28. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening: a secondary analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial. JAMA Intern Med 2018; 178(10): 1420-1422.

29. Hoyer N, Wille MMW, Thomsen LH, Wilcke T, Dirksen A, Pedersen JH et al. Interstitial lung abnormalities are associated with increased mortality in smokers. Respir Med 2018; 136: 77-82.

30. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P et al. The Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial: overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol 2009; 4(5): 608-614.

31. Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. J Thorac Oncol 2012; 7(6): 1026-1031.

32. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). Lung Cancer 2015; 87(1): 65-72.

33. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease: the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial; status after five annual screening rounds with low-dose CT. Thorax 2012; 67(4): 296-301.

34. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(5): 542-551.

35. Carozzi FM, Bisanzi S, Carrozzi L, Falaschi F, Lopes Pegna A, Mascalchi M et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography: results of the ITALUNG biomarker study. Int J Cancer 2017; 141(1): 94-101.

36. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. J Thorac Oncol 2013; 8(7): 866-875.

37. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Carozzi MF, Carrozzi L, Comin C et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. Lung Cancer 2009; 64(1): 34-40.

38. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della Nave R et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. AJR Am J Roentgenol 2006; 187(2): 421-429.

39. Mascalchi M, Comin CE, Bertelli E, Sali L, Maddau C, Zuccherelli S et al. Screen-detected multiple primary lung cancers in the ITALUNG trial. J Thorac Dis 2018; 10(2): 1058-1066.

40. Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. Br J Radiol 2012; 85(1016): 1134-1139.

41. Mascalchi M, Picozzi G, Falchini M, Vella A, Diciotti S, Carrozzi L et al. Initial LDCT appearance of incident lung cancers in the ITALUNG trial. Eur J Radiol 2014; 83(11): 2080-2086.

42. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax 2017; 72(9): 825-831.

43. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomization. J Thorac Oncol 2015; 10(6): 890-896.

44. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138(9): 1475-1486.

45. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer 2020; 146(6): 1503-1513.

46. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M, Delorme S, Becker N, Biederer J et al. Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. Eur J Radiol 2014; 83(3): 600-605.

47. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev 2012; 21(3): 308-315.

48. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. Ann Oncol 2019; 30(7): 1162-1169.

49. Pozzi P, Munarini E, Bravi F, Rossi M, La Vecchia C, Boffi R et al. A combined smoking cessation intervention within a lung cancer screening trial: a pilot observational study. Tumori 2015; 101(3): 306-311.

50. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, Martini C, Gira FA, Maffei E et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. Radiology 2012; 262(2): 460-467.

51. Sverzellati N, Guerci L, Randi G, Calabro E, La Vecchia C, Marchiano A et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. Eur Respir J 2011; 38(2): 392-400.

52. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, Galeone C, Marchiano A, Sestini S et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. Eur Radiol 2016; 26(11): 3821-3829.

53. Bunge EM, Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. Lung Cancer 2008; 62(3): 385-390.

54. Gietema HA, Schilham AM, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, Lammers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. Radiology 2007; 244(3): 890-897.

55. Gietema HA, Zanen P, Schilham A, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, Prokop M et al. Distribution of emphysema in heavy smokers: impact on pulmonary function. Respir Med 2010; 104(1): 76-82.

56. Han D, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Rook M, Dorrius MD, De Jonge GJ et al. Influence of lung nodule margin on volume- and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening. Br J Radiol 2018; 91(1090): 20170405.

57. Heuvelmans MA, Oudkerk M, De Bock GH, De Koning HJ, Xie X, Van Ooijen PM et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. Eur Radiol 2013; 23(7): 1836-1845.

58. Heuvelmans MA, Vliegenthart R, De Koning HJ, Groen HJM, Van Putten MJAM, Yousaf-Khan U et al. Quantification of growth patterns of screen-detected lung cancers: the NELSON study. Lung Cancer 2017; 108: 48-54.

59. Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB, Bock GH, Yousaf-Khan U, Aalst CMV et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: the NELSON study. Lung Cancer 2017; 113: 45-50.

60. Heuvelmans MA, Walter JE, Vliegenthart R, Van Ooijen PMA, De Bock GH, De Koning HJ et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. Thorax 2018; 73(8): 779-781.

61. Horeweg N, Scholten ET, De Jong PA, Van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1342-1350.

62. Horeweg N, Van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(8): 848-854.

63. Horeweg N, Van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. Eur Respir J 2013; 42(6): 1659-1667.

64. Horeweg N, Van Rosmalen J, Heuvelmans MA, Van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1332-1341.

65. Hubers AJ, Heideman DAM, Duin S, Witte BI, De Koning HJ, Groen HJM et al. DNA hypermethylation analysis in sputum of asymptomatic subjects at risk for lung cancer participating in the NELSON trial: argument for maximum screening interval of 2 years. J Clin Pathol 2017; 70(3): 250-254.

66. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. JBR-BTR 2013; 96(3): 163-166.

67. Ru Zhao Y, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011; 11(Spec No A): S79-S84.

68. Takx RA, Vliegenthart R, Mohamed Hoesein FA, Isgum I, De Koning HJ, Mali WP et al. Pulmonary function and CT biomarkers as risk factors for cardiovascular events in male lung cancer screening participants: the NELSON study. Eur Radiol 2015; 25(1): 65-71.

69. Takx RAP, Isgum I, Willemink MJ, Van der Graaf Y, De Koning HJ, Vliegenthart R et al. Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants: results of the NELSON study. J Cardiovasc Comput Tomogr 2015; 9(1): 50-57.

70. Van de Wiel JCM, Wang Y, Xu DM, Van der Zaag-Loonen HJ, Van der Jagt EJ, Van Klaveren RJ et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. Eur Radiol 2007; 17(6): 1474-1482.

71. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. Eur Respir J 2011; 38(1): 154-161.

72. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, Prokop M, De Koning HJ et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). Br J Cancer 2010; 102(1): 27-34.

73. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, Van Iersel CA et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). Cancer 2008; 113(2): 396-404.

74. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Informed participation in a randomised controlled trial of computed tomography screening for lung cancer. Eur Respir J 2009; 34(3): 711-720.

75. Van der Aalst CM, De Koning HJ, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, Van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. Lung Cancer 2012; 76(2): 204-210.

76. Van der Aalst CM, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, De Koning HJ, Van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. Thorax 2010; 65(7): 600-605.

77. Van der Aalst CM, Van Klaveren RJ, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, De Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. Eur Respir J 2011; 37(6): 1466-1473.

78. Van Iersel CA, De Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer 2007; 120(4): 868-874.

79. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 2009; 361(23): 2221-2229.

80. Van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P, Groen HJ, Lammers JW, Weenink C et al. Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 42(3): 420-429.

81. Walter JE, Heuvelmans MA, De Bock GH, Yousaf-Khan U, Groen HJM, Van der Aalst CM et al. Characteristics of new solid nodules detected in incidence screening rounds of low-dose CT lung cancer screening: the NELSON study. Thorax 2018; 73(8): 741-747.

82. Walter JE, Heuvelmans MA, De Bock GH, Yousaf-Khan U, Groen HJM, Van der Aalst CM et al. Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability in incidence screening rounds of CT lung cancer screening: the NELSON study. Lung Cancer 2018; 125: 103-108.

83. Walter JE, Heuvelmans MA, De Jong PA, Vliegenthart R, Van Ooijen PMA, Peters RB et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. Lancet Oncol 2016; 17(7): 907-916.

84. Walter JE, Heuvelmans MA, Ten Haaf K, Vliegenthart R, Van der Aalst CM, Yousaf-Khan U et al. Persisting new nodules in incidence rounds of the NELSON CT lung cancer screening study. Thorax 2019; 74(3): 247-253.

85. Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U, Dorrius MD, Thunnissen E, Schermann A et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON Trial. J Thorac Oncol 2018; 13(9): 1410-1414.

86. Xu DM, Gietema H, De Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. Lung Cancer 2006; 54(2): 177-184.

87. Yousaf-Khan AU, Van der Aalst CM, Aerts JGJV, Den Bakker MA, De Koning HJ. Uniform and blinded cause of death verification of the NELSON lung cancer screening participants. Lung Cancer 2017; 111: 131-134.

88. Yousaf-Khan U, Horeweg N, Van der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M, De Koning H. Baseline characteristics and mortality outcomes of control group participants and eligible non-responders in the NELSON lung cancer screening study. J Thorac Oncol 2015; 10(5): 747-753.

89. Yousaf-Khan U, Van der Aalst C, De Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. Thorax 2017; 72(1): 48-56.

90. Yousaf-Khan U, Van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Walter J et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. Thorax 2017; 72(9): 819-824.

91. De Koning HJ, Van der Aalst CM, De Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020; 382(6): 503-513.

92. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(5): 445-453.

93. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. Long-term follow-up rersults of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(10): 1166-1175.

94. Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morenghi E, Passera E, Lutman FR et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. J Thorac Oncol 2011; 6(2): 327-335.

95. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. Lung Cancer 2008; 59(3): 355-363.

96. Lopci E, Castello A, Morenghi E, Tanzi D, Cavuto S, Lutman F et al. Cost-effectiveness of second-line diagnostic investigations in patients included in the DANTE trial: a randomized controlled trial of lung cancer screening with low-dose computed tomography. Nucl Med Commun 2019; 40(5): 508-516.

97. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 152(8): 505-512, w176-w180.

98. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung cancer mortality in the Lung Screening Study feasibility trial. JNCI Cancer Spectrum 2018; 2(3): pky042.

99. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the lung screening study of the National Cancer Institute. Chest 2004; 126(1): 114-121.

100. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer 2005; 47(1): 9-15.

101. Abdel-Rahman O. Impact of current versus former smoking status on the outcomes of non-metastatic non-small cell lung cancer treated with upfront surgery: findings from the National Lung Screening Trial. Expert Rev Respir Med 2019; 13(6): 585-591.

102. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF et al. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. J Natl Cancer Inst 2010; 102(23): 1771-1779.

103. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011; 258(1): 243-253.

104. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med 2013; 369(10): 920-931.

105. Balekian AA, Wisnivesky JP, Gould MK. Surgical disparities among patients with stage I lung cancer in the National Lung Screening Trial. Chest 2019; 155(1): 44-52.

106. Brown D, Zingone A, Yu Y, Zhu B, Candia J, Cao L et al. Relationship between circulating inflammation proteins and lung cancer diagnosis in the National Lung Screening Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019; 28(1): 110-118.

107. Cherezov D, Hawkins SH, Goldgof DB, Hall LO, Liu Y, Li Q et al. Delta radiomic features improve prediction for lung cancer incidence: a nested case-control analysis of the National Lung Screening Trial. Cancer Med 2018; 7(12): 6340-6356.

108. Chiles C, Duan F, Gladish GW, Ravenel JG, Baginski SG, Snyder BS et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods. Radiology 2015; 276(1): 82-90.

109. Chudgar NP, Bucciarelli PR, Jeffries EM, Rizk NP, Park BJ, Adusumilli PS et al. Results of the National Lung Cancer Screening Trial: where are we now? Thorac Surg Clin 2015; 25(2): 145-153.

110. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, Park ER, Graham AL, Abrams DB et al. The relations between false positive and negative screens and smoking cessation and relapse in the National Lung Screening Trial: implications for public health. Nicotine Tob Res 2016; 18(1): 17-24.

111. De-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, Wilson DO, Celli BR, Zulueta JJ. The prevalence of obstructive lung disease in a lung cancer screening cohort: analysis of the National Lung Screening Trial; American College of Radiology Image Network Cohort. Ann Am Thorac Soc 2019; 16(5): 641-644.

112. Dillard TA, Patel RR, Schroeder C. Uneven distribution of cancer histology in the National Lung Screening Trial. Am J Med Sci 2015; 350(3): 219-221.

113. Gallardo-Estrella L, Pompe E, De Jong PA, Jacobs C, Van Rikxoort EM, Prokop M et al. Normalized emphysema scores on low dose CT: validation as an imaging biomarker for mortality. PLoS One 2017; 12(12): e0188902.

114. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. Cancer 2014; 120(21): 3401-3409.

115. Gierada DS, Pinsky P, Nath H, Chiles C, Duan F, Aberle DR. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. J Natl Cancer Inst 2014; 106(11): dju284.

116. Gierada DS, Pinsky PF, Duan F, Garg K, Hart EM, Kazerooni EA et al. Interval lung cancer after a negative CT screening examination: CT findings and outcomes in National Lung Screening Trial participants. Eur Radiol 2017; 27(8): 3249-3256.

117. Gu F, Cheung LC, Freedman ND, Katki HA, Caporaso NE. Potential impact of including time to first cigarette in risk models for selecting ever-smokers for lung cancer screening. J Thorac Oncol 2017; 12(11): 1646-1653.

118. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, Greco EM, Gamble GD, Aberle D et al. Reduced expiratory flow rate among heavy smokers increases lung cancer risk: results from the National Lung Screening Trial; American College of Radiology Imaging Network Cohort. Ann Am Thorac Soc 2017; 14(3): 392-402.

119. Horeweg N, Nackaerts K, Oudkerk M, De Koning HJ. Low-dose computed tomography screening for lung cancer: results of the first screening round. J Comp Eff Res 2013; 2(5): 433-436.

120. Iaccarino JM, Silvestri GA, Wiener RS. Patient-level trajectories and outcomes after low-dose CT screening in the National Lung Screening Trial. Chest 2019; 156(5): 965-971.

121. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. Radiology 2013; 268(2): 563-571.

122. Kamel MK, Lee B, Harrison S, Port JL, Pua B, Altorki NK et al. Do the surgical results in the National Lung Screening Trial reflect modern thoracic surgical practice? J Thorac Cardiovasc Surg 2019; 157(5): 2038-2046.e1.

123. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. N Engl J Med 2013; 369(3): 245-254.

124. Kruger R, Flynn MJ, Judy PF, Cagnon CH, Seibert JA. Effective dose assessment for participants in the National Lung Screening Trial undergoing posteroanterior chest radiographic examinations. AJR Am J Roentgenol 2013; 201(1): 142-146.

125. Kumar V, Cohen JT, Van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ et al. Risk-targeted lung cancer screening: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2018; 168(3): 161-169.

126. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol 2011; 197(5): 1165-1169.

127. Lee C, Flynn MJ, Judy PF, Cody DD, Bolch WE, Kruger RL. Body size-specific organ and effective doses of chest CT screening examinations of the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol 2017; 208(5): 1082-1088.

128. Li Q, Balagurunathan Y, Liu Y, Qi J, Schabath MB, Ye Z et al. Comparison between radiological semantic features and Lung-RADS in predicting malignancy of screen-detected lung nodules in the National Lung Screening Trial. Clin Lung Cancer 2018; 19(2): 148-156.e3.

129. Liu Y, Wang H, Li Q, McGettigan MJ, Balagurunathan Y, Garcia AL et al. Radiologic features of small pulmonary nodules and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: a nested case-control study. Radiology 2018; 286(1): 298-306.

130. Lu H, Mu W, Balagurunathan Y, Qi J, Abdalah MA, Garcia AL et al. Multi-window CT based Radiomic signatures in differentiating indolent versus aggressive lung cancers in the National Lung Screening Trial: a retrospective study. Cancer Imaging 2019; 19(1): 45.

131. Marcus PM, Doria-Rose VP, Gareen IF, Brewer B, Clingan K, Keating K et al. Did death certificates and a death review process agree on lung cancer cause of death in the National Lung Screening Trial? Clin Trials 2016; 13(4): 434-438.

132. National Cancer Institute. National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2014 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT00047385.

133. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. J Thorac Oncol 2019; 14(10): 1732-1742.

134. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365(5): 395-409.

135. National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(21): 1980-1991.

136. Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary findings and malignancies in participants screened with chest CT in the National Lung Screening Trial. J Am Coll Radiol 2017; 14(3): 324-330.

137. Park ER, Gareen IF, Jain A, Ostroff JS, Duan F, Sicks JD et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. Cancer 2013; 119(7): 1306-1313.

138. Patz EF Jr, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. Lancet Oncol 2016; 17(5): 590-599.

139. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med 2014; 174(2): 269-274.

140. Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP Jr. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: implications for shared decision-making. J Med Screen 2018; 25(2): 110-112.

141. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. Cancer 2013; 119(22): 3976-3983.

142. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. Ann Intern Med 2015; 162(7): 485-491.

143. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF Jr, Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. Ann Intern Med 2014; 161(9): 627-633.

144. Pinsky PF, Gierada DS, Nath H, Kazerooni EA, Amorosa J. ROC curves for low-dose CT in the National Lung Screening Trial. J Med Screen 2013; 20(3): 165-168.

145. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National Lung Screening Trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. Radiology 2013; 268(3): 865-873.

146. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Munden R. Lung cancer risk associated with new solid nodules in the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol 2017; 209(5): 1009-1014.

147. Pinsky PF, Nath PH, Gierada DS, Sonavane S, Szabo E. Short- and long-term lung cancer risk associated with noncalcified nodules observed on low-dose CT. Cancer Prev Res (Phila) 2014; 7(12): 1179-1185.

148. Pompe E, De Jong PA, Lynch DA, Lessmann N, Isgum I, Van Ginneken B et al. Computed tomographic findings in subjects who died from respiratory disease in the National Lung Screening Trial. Eur Respir J 2017; 49: 1601814.

149. Robbins HA, Katki HA, Cheung LC, Landy R, Berg CD. Insights for management of ground-glass opacities from the National Lung Screening Trial. J Thorac Oncol 2019; 14(9): 1662-1665.

150. Rojewski AM, Tanner NT, Dai L, Ravenel JG, Gebregziabher M, Silvestri GA et al. Tobacco dependence predicts higher lung cancer and mortality rates and lower rates of smoking cessation in the National Lung Screening Trial. Chest 2018; 154(1): 110-118.

151. Sonavane SK, Pinsky P, Watts J Jr, Gierada DS, Munden R, Singh SP et al. The relationship of cancer characteristics and patient outcome with time to lung cancer diagnosis after an abnormal screening CT. Eur Radiol 2017; 27(12): 5113-5118.

152. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. J Natl Cancer Inst 2014; 106(6): dju084.

153. Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C, Payne E, Egede LE, Silvestri GA. Racial differences in outcomes within the National Lung Screening Trial: implications for widespread implementation. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192(2): 200-208.

154. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M, Payne E, Halbert CH, Warren GW et al. The association between smoking abstinence and mortality in the National Lung Screening Trial. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(5): 534-541.

155. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer detected by CT screening. Chest 2018; 154(6): 1284-1290.

156. Wong JYY, Bassig BA, Seow WJ, Hu W, Ji BT, Blair A et al. Lung cancer risk in welders and foundry workers with a history of heavy smoking in the USA: the National Lung Screening Trial. Occup Environ Med 2017; 74(6): 440-448.

157. Yip R, Henschke CI, Xu DM, Li K, Jirapatnakul A, Yankelevitz DF. Lung cancers manifesting as part-solid nodules in the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol 2017; 208(5): 1011-1021.

158. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the National Lung Screening Trial and International Early Lung Cancer Action Program databases. Radiology 2014; 273(2): 591-596.

159. Yip R, Yankelevitz DF, Hu M, Li K, Xu DM, Jirapatnakul A et al. Lung cancer deaths in the National Lung Screening Trial attributed to nonsolid nodules. Radiology 2016; 281(2): 589-596.

160. Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial: the NLST-ACRIN cohort substudy. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192(9): 1060-1067.

161. Zhu J, Nelson K, Toth J, Muscat JE. Nicotine dependence as an independent risk factor for atherosclerosis in the National Lung Screening Trial. BMC Public Health 2019; 19(1): 103.

162. Garg K, Keith RL, Byers T, Kelly K, Kerzner AL, Lynch DA et al. Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results. Radiology 2002; 225(2): 506-510.

163. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarie E, Milleron B et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). Lung Cancer 2007; 58(1): 50-58.

164. Husband JE. Proposals for lung cancer screening in the UK. Cancer Imaging 2001; 2: 6-16.

165. Gigerenzer G. Unstatistik des Monats: Lungenkrebs-Screening rettet Leben [online]. 28.02.2020 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: http://www.rwi-essen.de/unstatistik/100.

166. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. Thorax 2003; 58(11): 920-936.

167. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag S19-01 [online]. 20.12.2019 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/S19-01_PSA-Screening_Vorbericht_V1-0.pdf

168. Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, Jeon J, Toumazis I, Han SS et al. A comparative modeling analysis of risk-based lung cancer screening strategies. J Natl Cancer Inst 30.09.2019 [Epub ahead of print].

169. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA et al. Selection criteria for lung-cancer screening. N Engl J Med 2013; 368(8): 728-736.

170. Volk RJ, Mendoza TR, Hoover DS, Nishi SPE, Choi NJ, Bevers TB. Reliability of self-reported smoking history and its implications for lung cancer screening. Prev Med Rep 2020; 17: 101037.

171. Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. Ann Oncol 2014; 25(4): 781-791.

172. Herth FJF, Reinmuth N, Wormanns D, Antoch G, Biederer J, Vogel-Claussen J et al. Positionspapier der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zu einem qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramm des Lungenkarzinoms mittels Niedrigdosis-CT. Pneumologie 2019; 73(10): 573-577.

173. American College of Radiology. Lung-RADS version 1.1: assessment categories [online]. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf?la=en.

174. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. Eur Radiol 12.02.2020 [Epub ahead of print].

175. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

176. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

177. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

178. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.

179. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

180. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (Suppl 1): 25-27.

181. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. Stat Med 2015; 34(7): 1097-1116.

182. Spiro SG, Hackshaw A. Research in progress; LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group. Thorax 2016; 71(1): 91-93.

183. Istituto Clinico Humanitas. The DANTE Trial: a randomized study on lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2007 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420862.

184. Danish Lung Cancer Group. Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) (DLCST): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.07.2007 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496977.

185. Cancer Prevention and Research Institute Italy. Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG) (ITALUNG): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2016 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777996.

186. National Cancer Institute. Lung Screening Study: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.05.2015 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006382.

187. German Cancer Research Centre. Spiral computed tomography scanning for the early detection of lung cancer [online]. In: ISRCTN Registry. 19.07.2007 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN30604390.

188. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano. Early lung cancer detection in high risk individuals (MILD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.05.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837809.

189. KWF Kankerbestrijding, ZONMW. NEderlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON-screening trial) in high risk subjects [online]. In: Netherlands Trial Register. [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://www.trialregister.nl/trial/580.

190. National Cancer Institute. National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2014 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047385.

191. Royal Liverpool & Broadgreen University Hospital Trust. UK Lung Cancer Screening Pilot Trial (UKLS) [online]. In: ISRCTN Registry. 19.10.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN78513845.

192. JECS Study Group. The Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 05.01.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006988.

193. Medical Research Council. UKCCCR pilot of lung cancer screening using spiral CT [online]. In: ISRCTN Registry. 09.09.2016 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN58557945.

194. Jewish Hospital and St. Mary's Healthcare. Chest X-ray or chest CT scan in patients at high risk of developing lung cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.02.2009 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006087.

195. Shanghai Chest Hospital. Early stage lung cancer screening with low-dose computed tomographic: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2016 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898441.

196. University of Leeds. The Yorkshire Lung Screening Trial [online]. In: ISRCTN Registry. 29.07.2019 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN42704678.

197. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T, Group JS. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. Jpn J Clin Oncol 2012; 42(12): 1219-1221.

198. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Ed). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. Lyon: IARC Press; 2004.

199. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

200. Ripping TM, Ten Haaf K, Verbeek ALM, Van Ravesteyn NT, Broeders MJM. Quantifying overdiagnosis in cancer screening: a systematic review to evaluate the methodology. J Natl Cancer Inst 2017; 109(10): djx060.

201. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ et al. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD001991.

202. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014; 160(5): 330-338.

203. De Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, Ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014; 160(5): 311-320.

204. De Koning H, Meza R, Plevritis SK, Ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening programs for high-risk populations: AHRQ publication no. 13-05196-EF-2 [online]. 07.2013 [Zugriff: 05.05.2020]. URL: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/home/getfilebytoken/RkeQEwKRWULreuWecXG8S-&dl=1.

205. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung). Bundesanzeiger Amtlicher Teil 14.12.2018: B6.

206. Bundesamt für Strahlenschutz. Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007: ICRP-Veröffentlichung 103 [online]. 11.2009 [Zugriff: 11.03.2020]. (BfS-Schriften; Band 47/09). URL: https://doris.bfs.de/jspui/bitstream/urn:nbn:de:0221-2009082154/1/BfS_2009_BfS-SCHR-47-09.pdf.

207. Henschke CI, Li K, Yip R, Salvatore M, Yankelevitz DF. The importance of the regimen of screening in maximizing the benefit and minimizing the harms. Ann Transl Med 2016; 4(8): 153.

208. Black C, Bagust A, Boland A, Walker S, McLeod C, De Verteuil R et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. Health Technol Assess 2006; 10(3): iii-iv, ix-x, 1-90.

209. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

210. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten aus der fokussierten Informationsbeschaffung

1. Coureau G, Salmi LR, Etard C, Sancho-Garnier H, Sauvaget C, Mathoulin-Pelissier S. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: a systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials. Eur J Cancer 2016; 61: 146-156.

2. Fu C, Liu Z, Zhu F, Li S, Jiang L. A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population? Clin Respir J 2016; 10(3): 333-341.

3. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP et al. Screening for lung cancer: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 13-05188-EF-1 [online]. 07.2013 [Zugriff: 23.09.2019]. (Evidence Syntheses; Band 105). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154610/pdf/Bookshelf_NBK154610.pdf.

4. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 159(6): 411-420.

5. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ et al. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD001991.

6. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2018; 153(4): 954-985.

7. Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. Ann Oncol 2014; 25(4): 781-791.

8. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. J Thorac Oncol 2014; 9(7): 927-934.

9. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018; 22(69): 1-276.

10. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Prev Med 2016; 89: 301-314.

11. Wang X, Liu H, Shen Y, Li W, Chen Y, Wang H. Low-dose computed tomography (LDCT) versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer: a meta-analysis. Medicine 2018; 97(27): e11233.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der systematischen Übersicht von Snowsill et al.

Nicht E2

1. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306(17): 1865-1873.

Nicht E5

1. Berg CD. Screening with low-dose computed tomography reduced lung cancer mortality in high-risk patients. Ann Intern Med 2011; 155(10): JC5-6.

2. Block JP. Screening for lung cancer with low-dose CT scans reduces lung cancer mortality. J Clin Outcomes Manag 2011; 18(8): 343-345.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen (ergänzende Informationsbeschaffung von Primärstudien)

Nicht E1

1. Yang W, Qian F, Teng J, Wang H, Manegold C, Pilz LR et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of the baseline screening. Lung Cancer 2018; 117: 20-26.

Nicht E2

1. Fu SS, Rothman AJ, Vock DM, Lindgren B, Almirall D, Begnaud A et al. Program for lung cancer screening and tobacco cessation: study protocol of a sequential, multiple assignment, randomized trial. Contemp Clin Trials 2017; 60: 86-95.

Nicht E5

1. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. Nat Med 2019; 25(6): 954-961.

2. Balagurunathan Y, Beers A, Kalpathy-Cramer J, McNitt-Gray M, Hadjiiski L, Zhao B et al. Semi-automated pulmonary nodule interval segmentation using the NLST data. Med Phys 2018; 45(3): 1093-1107.

3. Cattaneo SM 2nd, Meisenberg BR, Geronimo MCM, Bhandari B, Maxted JW, Brady-Copertino CJ. Lung cancer screening in the community setting. Ann Thorac Surg 2018; 105(6): 1627-1632.

4. Charbonnier JP, Chung K, Scholten ET, Van Rikxoort EM, Jacobs C, Sverzellati N et al. Automatic segmentation of the solid core and enclosed vessels in subsolid pulmonary nodules. Sci Rep 2018; 8(1): 646.

5. Chung K, Jacobs C, Scholten ET, Mets OM, Dekker I, Prokop M et al. Malignancy estimation of Lung-RADS criteria for subsolid nodules on CT: accuracy of low and high risk spectrum when using NLST nodules. Eur Radiol 2017; 27(11): 4672-4679.

6. Ciompi F, Chung K, Van Riel SJ, Setio AAA, Gerke PK, Jacobs C et al. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. Sci Rep 2017; 7: 46479.

7. Couraud S, Milleron B. Lung cancer screening: what is new since the NLST results? Curr Pulmonol Rep 2016; 5(2): 130-139.

8. Cressman S, Peacock SJ, Tammemagi MC, Evans WK, Leighl NB, Goffin JR et al. The cost-effectiveness of high-risk lung cancer screening and drivers of program efficiency. J Thorac Oncol 2017; 12(8): 1210-1222.

9. Fu M, Travier N, Martin-Sanchez JC, Martinez-Sanchez JM, Vidal C, Garcia M. Identifying high-risk individuals for lung cancer screening: going beyond NLST criteria. PLoS One 2018; 13(4): e0195441.

10. Goldwasser DL. Estimation of the tumor size at cure threshold among aggressive non-small cell lung cancers (NSCLCs): evidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and the National Lung Screening Trial (NLST). Int J Cancer 2017; 140(6): 1280-1292.

11. Han D, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Rook M, Dorrius MD, Oudkerk M. An update on the European lung cancer screening trials and comparison of lung cancer screening recommendations in Europe. J Thorac Imaging 2019; 34(1): 65-71.

12. Hassannezhad R, Vahed N. Prediction of the risk of malignancy among detected lung nodules in the National Lung Screening Trial. J Am Coll Radiol 2018; 15(11): 1529-1535.

13. Hawkins S, Wang H, Liu Y, Garcia A, Stringfield O, Krewer H et al. Predicting malignant nodules from screening CT scans. J Thorac Oncol 2016; 11(12): 2120-2128.

14. Hostetter JM, Morrison JJ, Morris M, Jeudy J, Wang KC, Siegel E. Personalizing lung cancer risk prediction and imaging follow-up recommendations using the National Lung Screening Trial dataset. J Am Med Inform Assoc 2017; 24(6): 1046-1051.

15. Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. BMC Pulm Med 2019; 19(1): 126.

16. Infante M, Sestini S, Galeone C, Marchiano A, Lutman FR, Angeli E et al. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. Eur J Cancer Prev 2017; 26(4): 324-329.

17. Lessmann N, Van Ginneken B, Zreik M, De Jong PA, De Vos BD, Viergever MA et al. Automatic calcium scoring in low-dose chest CT using deep neural networks with dilated convolutions. IEEE Trans Med Imaging 2018; 37(2): 615-625.

18. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ et al. Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (6): CD001991.

19. Ostrowski M, Marjanski T, Rzyman W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality. Adv Med Sci 2018; 63(2): 230-236.

20. Pasquinelli MM, Kovitz KL, Koshy M, Menchaca MG, Liu L, Winn R et al. Outcomes from a minority-based lung cancer screening program vs the National Lung Screening Trial. JAMA Oncology 2018; 4(9): 1291-1293.

21. Paul R, Hawkins SH, Schabath MB, Gillies RJ, Hall LO, Goldgof DB. Predicting malignant nodules by fusing deep features with classical radiomics features. J Med Imaging (Bellingham) 2018; 5(1): 011021.

22. Peikert T, Duan F, Rajagopalan S, Karwoski RA, Clay R, Robb RA et al. Novel high-resolution computed tomography-based radiomic classifier for screen-identified pulmonary nodules in the National Lung Screening Trial. PLoS One 2018; 13(5): e0196910.

23. Rota M, Pizzato M, La Vecchia C, Boffetta P. Efficacy of lung cancer screening appears to increase with prolonged intervention: results from the MILD trial and a meta-analysis. Ann Oncol 02.05.2019 [Epub ahead of print].

24. Sagawa M, Sugawara T, Ishibashi N, Koyanagi A, Kondo T, Tabata T. Efficacy of low-dose computed tomography screening for lung cancer: the current state of evidence of mortality reduction. Surg Today 2017; 47(7): 783-788.

25. Schabath MB, Aberle DR. MILD trial, strong confirmation of lung cancer screening efficacy. Nat Rev Clin Oncol 2019; 16(9): 529-530.

26. Shen S, Han SX, Petousis P, Weiss RE, Meng F, Bui AA et al. A Bayesian model for estimating multi-state disease progression. Comput Biol Med 2017; 81: 111-120.

27. Silva M, Schaefer-Prokop CM, Jacobs C, Capretti G, Ciompi F, Van Ginneken B et al. Detection of subsolid nodules in lung cancer screening: complementary sensitivity of visual reading and computer-aided diagnosis. Invest Radiol 2018; 53(8): 441-449.

28. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018; 22(69): 1-276.

29. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, Kong CY, Han SS, Jeon J et al. Development and validation of a multivariable lung cancer risk prediction model that includes low-dose computed tomography screening results: a secondary analysis of data from the National Lung Screening Trial. JAMA Network Open 2019; 2(3): e190204.

30. Tanner NT, Dai L, Bade BC, Gebregziabher M, Silvestri GA. Assessing the generalizability of the National Lung Screening Trial: comparison of patients with stage 1 disease. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(5): 602-608.

31. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemagi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: a retrospective validation study. PLoS Med 2017; 14(4): e1002277.

32. Van Riel SJ, Ciompi F, Jacobs C, Winkler Wille MM, Scholten ET, Naqibullah M et al. Malignancy risk estimation of screen-detected nodules at baseline CT: comparison of the PanCan model, Lung-RADS and NCCN guidelines. Eur Radiol 2017; 27(10): 4019-4029.

33. Van Riel SJ, Ciompi F, Winkler Wille MM, Dirksen A, Lam S, Scholten ET et al. Malignancy risk estimation of pulmonary nodules in screening CTs: comparison between a computer model and human observers. PLoS One 2017; 12(11): e0185032.

34. Van Riel SJ, Jacobs C, Scholten ET, Wittenberg R, Winkler Wille MM, De Hoop B et al. Observer variability for Lung-RADS categorisation of lung cancer screening CTs: impact on patient management. Eur Radiol 2019; 29(2): 924-931.

35. Wang X, Liu H, Shen Y, Li W, Chen Y, Wang H. Low-dose computed tomography (LDCT) versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer: a meta-analysis. Medicine 2018; 97(27): e11233.

36. White CS, Dharaiya E, Campbell E, Boroczky L. The Vancouver Lung Cancer Risk Prediction Model: assessment by using a subset of the National Lung Screening Trial cohort. Radiology 2017; 283(1): 264-272.

37. Winter A, Aberle DR, Hsu W. External validation and recalibration of the Brock model to predict probability of cancer in pulmonary nodules using NLST data. Thorax 2019; 74(6): 551-563.

38. Young S, Lo P, Kim G, Brown M, Hoffman J, Hsu W et al. The effect of radiation dose reduction on computer-aided detection (CAD) performance in a low-dose lung cancer screening population. Med Phys 2017; 44(4): 1337-1346.

Nicht E6

1. Coureau G, Delva F. Lung cancer screening among the smoker population. Bull Cancer 2019; 106(7-8): 693-702.

Nicht E7

1. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A et al. Erratum: "Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy" (Ann Oncol 2019; 30(7): 1162-1169). Ann Oncol 05.06.2019 [Epub ahead of print].

A7 Die Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche[1]

Snowsill 2018 [12]	**Ja / Nein / k. A.**	**Erläuterung**
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, Embase, Health Management Information Consortium, PsycINFO, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Der HTA-Bericht von Snowsill ist eine Aktualisierung des HTA-Berichtes der Aberdeen HTA Group und eine Ergänzung eines Cochrane reviews ([208] sowie [201]) Suchzeitraum der Aktualisierung: Januar 2004 bis Januar 2017
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Bewertung (1.–4. Fragen mit ja: umfassend; mindestens eine Frage mit nein: fraglich) [a)]	ja	Umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen
a: Im Berichtsplan S19-02 aufgeführte Informationsquellen, die in der systematischen Übersicht nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister) wurden, sind im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht worden. k. A.: keine Angabe		

[1] Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [178].

A8 Suchstrategien

A8.1 Suchstrategien für die fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchzeilen zur Indikation und Intervention (in MEDLNE Suchzeilen 1 bis 13) wurden aus Snowsill 2018 [12] übernommen und für die anderen Datenbanken angepasst.

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 28, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [209]– High specificity strategy

#	**Searches**
1	exp Lung Neoplasms/
2	((lung$ or bronch$ or pulmon$) adj3 (cancer$ or neopla$ or tumor$ or tumour$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or small cell or squamous)).ti,ab,ot,kw.
3	(NSLC or NSCLC or SLC or SCLC).ti,ab,ot,kw.
4	1 or 2 or 3
5	exp Tomography, X-Ray Computed/
6	((CT or CAT) adj3 (scan$ or screen$)).ti,ab,ot,kw.
7	((computer$ adj3 tomogra$) and (scan$ or screen$)).ti,ab,ot,kw.
8	(tomogra$ or helix or helical or spiral$ or spiro$).ti,ab,ot,kw.
9	5 or 6 or 7 or 8
10	((low$ adj3 dos$) or LDCT).ti,ab,kw,ot.
11	((ultralow$ or ultra-low$) adj3 dos$).ti,ab,kw,ot.
12	(low-dos$ or ultralow-dos$).ti,ab,kw,ot.
13	10 or 11 or 12
14	4 and 9 and 13
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	14 and 18
20	screening*.mp.
21	4 and 9 and 18 and 20
22	19 or 21

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1 of 12, January 2019

ID	Search
#1	[mh "Lung Neoplasms"]
#2	((lung* or bronch* or pulmon*) NEAR/3 (cancer* or neopla* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or small cell or squamous)):ti,ab,kw
#3	(NSLC or NSCLC or SLC or SCLC):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Tomography, X-Ray Computed"]
#6	((CT or CAT) NEAR/3 (scan* or screen*)):ti,ab,kw
#7	((computer* NEAR/3 tomogra*) and (scan* or screen*)):ti,ab,kw
#8	(tomogra* or helix or helical or spiral* or spiro*):ti,ab,kw
#9	#5 or #6 or #7 or #8
#10	((low* NEAR/3 dos*) or LDCT):ti,ab,kw
#11	((ultralow* or ultra-low*) NEAR/3 dos*):ti,ab,kw
#12	(low-dos* or ultralow-dos*):ti,ab,kw
#13	#10 or #11 or #12
#14	#4 and #9 and #13
#15	screening*
#16	#4 and #9 and #15
#17	#14 OR #16 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Lung Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	((lung* or bronch* or pulmon*) AND (cancer* or neopla* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or small cell or squamous))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR Tomography, X-Ray Computed EXPLODE ALL TREES
5	((CT or CAT) AND (scan* or screen*))
6	((computer* AND tomogra*) and (scan* or screen*))
7	(tomogra* or helix or helical or spiral* or spiro*)
8	(#4 OR #5 or #6 or #7)
9	((low* AND dos*) or LDCT)

Line	Search
10	((ultralow* or ultra-low*) AND dos*)
11	(low-dos* or ultralow-dos*)
12	(#9 OR #10 OR #11)
13	(screen*)
14	(#3 AND #8 AND #12)
15	(#3 AND #8 AND #13)
16	(#14 OR #15)
17	(#14 OR #15) IN HTA

A8.2 Ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July 19, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [210] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Lung Neoplasms/
2	(lung adj1 (cancer* or tumor* or tumo?r* or neoplasm*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	exp Tomography, X-Ray Computed/
5	(compute* adj3 tomograph*).ab,ti.
6	(ct or ldct).ab,ti.
7	or/4-6
8	Mass Screening/
9	Early Detection of Cancer/
10	screen*.mp.
11	or/8-10

#	**Searches**
12	("Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE).ab,ti.
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	and/3,7,11,18
20	and/3,11-12,18
21	or/19-20
22	21 not (comment or editorial).pt.
23	22 and (english or german).lg.
24	23 and 20161201:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations July 19, 2019

#	**Searches**
1	(lung adj1 (cancer* or tumor* or tumo?r* or neoplasm*)).ab,ti.
2	(compute* adj3 tomograph*).ab,ti.
3	(ct or ldct).ab,ti.
4	or/2-3
5	screen*.mp.
6	("Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE).ab,ti.

#	**Searches**
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab. or trial.ti.
8	and/1,4-5,7
9	and/1,5-7
10	or/8-9
11	10 not (comment or editorial).pt.
12	11 and (english or german).lg.
13	12 and 20161201:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 July 22

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [209] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Searches**
1	exp Lung tumor/
2	(lung adj1 (cancer* or tumor* or tumo?r* or neoplasm*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	exp Computer assisted tomography/
5	(compute* adj3 tomograph*).ab,ti.
6	(ct or ldct).ab,ti.
7	or/4-6
8	exp Mass screening/
9	Early diagnosis/
10	screen*.mp.
11	or/8-10
12	("Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE).ab,ti.
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.

#	**Searches**
15	or/13-14
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	and/3,7,11,16
18	and/3,11-12,16
19	or/17-18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
22	21 and (english or german).lg.
23	22 and 20161230:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 7 of 12, July 2019

ID	**Search**
#1	[mh "Lung Neoplasms"]
#2	(lung NEAR/1 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplasm*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "Tomography, X-Ray Computed"]
#5	(compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab
#6	(ct or ldct):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh ^"Mass Screening"]
#9	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#10	screen*:ti,ab,kw
#11	#8 or #9 or #10
#12	("Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE):ab,ti
#13	#3 AND #7 AND #11
#14	#3 AND #11 AND #12
#15	#13 OR #14 with Publication Year from 2017 to present, in Trials

A8.3 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
lung cancer AND (computed tomography OR CT OR LDCT) AND screening

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch/
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
lung cancer AND computed tomography OR lung cancer AND CT OR lung cancer AND LDCT