

# ThemenCheck Medizin



Berichtsprotokoll

## Hodenkrebs

Führen regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen für Männer ab 16 Jahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

HTA-Nummer: HT18-01  
Version: 1.0  
Stand: 06.11.2018

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Hodenkrebs: Führen regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen für Männer ab 16 Jahren zu besseren Behandlungsergebnissen?

## **HTA-Nummer**

HT18-01

## **Beginn der Bearbeitung**

28.06.2018

## **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: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Autorinnen und Autoren**

- Nikolai Mühlberger, UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, medizinische Informatik und Technik, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Hall i.T.
- Georg Marckmann, Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, München
- Petra Schnell-Inderst, UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, medizinische Informatik und Technik, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Hall i.T.

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Renate Pichler, Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Urologie, Innsbruck

**Schlagwörter:** Hodentumoren, Reihenuntersuchung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Testicular Neoplasms, Mass Screening, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>16</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>17</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>19</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	19
4.1.1.1 Population.....	19
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	19
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	20
4.1.1.4 Studientypen.....	20
4.1.1.5 Studiendauer .....	21
4.1.1.6 Publikationszeitraum .....	21
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	21
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	22
4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung .....	22
4.1.2.1 Informationsquellen .....	22
4.1.2.2 Selektion relevanter Studien .....	23
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese .....	24
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	24
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	24
4.1.3.3 Metaanalysen .....	25
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	26
4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	26
4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage .....	27
<b>4.2 Ergänzende Darstellungen .....</b>	<b>27</b>
4.2.1 Ergänzende Darstellung von Ergebnissen aus Diagnosestudien.....	27
4.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Diagnosestudien .....	28

4.2.1.1.1	Population .....	28
4.2.1.1.2	Index- und Referenztest.....	28
4.2.1.1.3	Zielgrößen .....	28
4.2.1.1.4	Studientypen .....	28
4.2.1.1.5	Studiendauer .....	28
4.2.1.1.6	Publikationszeitraum .....	28
4.2.1.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	29
4.2.1.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	29
4.2.1.2.1	Informationsquellen.....	29
4.2.1.2.2	Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.1.3	Informationsbewertung und Synthese.....	30
4.2.1.3.1	Datenextraktion .....	30
4.2.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	31
4.2.1.3.3	Aussagen zur Beleglage.....	31
4.2.2	Ergänzende Darstellung von Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie .....	31
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien.....	31
4.2.2.1.1	Population .....	32
4.2.2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	32
4.2.2.1.3	Endpunkte .....	32
4.2.2.1.4	Studientypen .....	32
4.2.2.1.5	Studiendauer .....	33
4.2.2.1.6	Publikationszeitraum .....	33
4.2.2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	33
4.2.2.2	Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten .....	34
4.2.2.3	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	34
4.2.2.3.1	Informationsquellen.....	35
4.2.2.3.2	Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.2.3.2.1	Selektion systematischer Übersichten .....	35
4.2.2.3.2.2	Selektion relevanter Primärstudien .....	35
4.2.2.4	Informationsbewertung und Synthese.....	36
4.2.2.4.1	Aussagen zur Beleglage.....	36
4.2.3	Ergänzende Darstellung von Ergebnisse aus Modellierungsstudien .....	36
4.2.3.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	36
4.2.3.1.1	Population .....	36
4.2.3.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	37

4.2.3.1.3	Endpunkte .....	37
4.2.3.1.4	Studientypen .....	37
4.2.3.1.5	Zeithorizont .....	37
4.2.3.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	38
4.2.3.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	38
4.2.3.2.1	Informationsquellen .....	38
4.2.3.2.2	Selektion relevanter Studien .....	39
4.2.3.3	Informationsbewertung und Synthese .....	39
4.2.3.3.1	Datenextraktion .....	39
4.2.3.3.2	Bewertung der Berichtsqualität .....	39
4.2.3.3.3	Bewertung der Übertragbarkeit .....	39
4.2.3.3.4	Aussagen zur Beleglage .....	40
<b>4.3</b>	<b>Ökonomische Bewertung .....</b>	<b>40</b>
4.3.1	Interventionskosten .....	40
4.3.2	Kosteneffektivität .....	40
4.3.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht .....	40
4.3.2.1.1	Studientypen .....	40
4.3.2.1.2	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug .....	40
4.3.2.1.3	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	40
4.3.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	41
4.3.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen .....	41
4.3.2.3	Informationsbewertung .....	42
4.3.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	42
<b>4.4</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>42</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen .....	42
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	43
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	44
<b>4.5</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>45</b>
4.5.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	45
4.5.2	Informationsbeschaffung .....	45
4.5.3	Informationsaufbereitung .....	46
<b>4.6</b>	<b>Domänenübergreifenden Zusammenführung .....</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>48</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM- und Tumormarkerklassifikation der Keimzelltumoren nach UICC 2017.....	11
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Keimzelltumoren nach UICC 2017 (modifiziert) .....	12
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Interventionsstudien, die die gesamte Screeningkette umfassen) .....	21
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	27
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Diagnostikstudien) .....	29
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie) .....	33
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie einschließen könnten .....	34
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Modellierungsstudien)...	38
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	41

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Screeningkette in Form eines Entscheidungsbaums (oben)  
mit den für die Beurteilung von Screeningverfahren erforderlichen Teilevidenzbereichen  
(unten)..... 19



# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AFP	Alpha Fetoprotein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IGCCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic accuracy studies
QALY	Quality-adjusted life year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
TNM	Tumour, Node, Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UICC	International Union Against Cancer
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag**

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **1.2 Medizinischer Hintergrund**

Hodenkrebs gehört mit einem Anteil von nur 1,6 % an allen Krebserkrankungen bei Männern und einer rohen Inzidenzrate von weniger als 11 pro 100 000 Männer pro Jahr zu den seltenen Krebsarten. In der Rangordnung der häufigsten Krebsarten bei Männern in Deutschland nimmt der Hodenkrebs damit nur den vierzehnten Platz ein. Da die meisten Fälle jedoch, anders als bei den anderen Krebserkrankungen, schon im frühen Alter zwischen 25 und 45 Jahren auftreten, gilt der Hodenkrebs als die häufigste bösartige Neubildung bei jungen Männern. Das mediane Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 28 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit im Verlauf eines Lebens an Hodenkrebs zu erkranken beträgt 0,8 %. Das Lebenszeitrisiko an Hodenkrebs zu versterben liegt unter 0,1 %. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der in Deutschland registrierten Hodentumorpatienten wird derzeit mit 96 % angegeben [1].

Unter dem Begriff Hodenkrebs werden bösartige Tumoren zusammengefasst, die sich aus einem oder mehreren im männlichen Hoden vorkommenden Zelltypen entwickeln. Die

histopathologische Einteilung der Hodentumore erfolgt anhand der 2016 überarbeiteten WHO-Klassifikation für Hodentumore [2-4]. In etwa 95 % der Fälle handelt es sich dabei um Keimzelltumoren. Aus anderen Zelltypen des Hodens hervorgehende Tumoren spielen mit ca. 5 % zahlenmäßig nur eine untergeordnete Rolle [5]. Keimzelltumoren lassen sich in Seminome und die verschiedene Subtypen umfassende Gruppe der Nicht-Seminome einteilen, der auch Mischtumore mit einem Seminomanteil zugeordnet werden [5-7].

Nicht-Seminome finden sich mehrheitlich bei jungen Männern zwischen 20 und 30 Jahren. Seminome treten dagegen durchschnittlich erst später auf (30-40 Jahren) [4]. Etwa zwei Drittel der in Deutschland registrierten Keimzelltumoren sind Seminome [1]. Keimzelltumoren entstehen zu 95 % in den Hoden, in 5 % der Fälle finden sich die Primärtumoren außerhalb der Hoden, zumeist in der Mittellinie des Körpers und werden als extragonadale Hodentumore bezeichnet [5,6]. Nur in 1 bis 2 % der Fälle sind beide Hoden gleichzeitig betroffen [5].

Vereinfacht werden Keimzelltumoren in drei klinische Stadien eingeteilt:

- Stadium I: lokal begrenzter Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen
- Stadium II: mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
- Stadium III: mit Lymphknotenmetastasierung oberhalb des Zwerchfells oder Fernmetastasen.

Die Feineinteilung in klinische Stadien erfolgt auf Basis der Kriterien der International Union Against Cancer (UICC) für die TNM (Tumour, Node, Metastasis)-Klassifikation und die Serumtumormarker alpha Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin (hCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) [8]. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die UICC-Kriterien für die Klassifikation von Keimzelltumoren (Tabelle 1) und die darauf basierende Einteilung in klinische Stadien (Tabelle 2).

Tabelle 1: TNM- und Tumormarkerklassifikation der Keimzelltumoren nach UICC 2017

<b>Primärtumor (T)</b>	
<b>pTX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>pT0</b>	Kein Hinweis für einen Primärtumor (z. B. Narbengewebe)
<b>pTis</b>	Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ)
<b>pT1</b>	Tumor ist begrenzt auf den Hoden und Nebenhoden ohne vaskuläre/lymphatische Invasion; Tumor kann in die Tunica albuginea einwandern, aber nicht in die Tunica vaginalis
<b>pT2</b>	Tumor ist begrenzt auf den Hoden und Nebenhoden mit vaskulärer/lymphatischer Invasion; oder Tumor extendiert über die Tunica albuginea mit Erfassung der Tunica vaginalis

<b>pT3</b>	Tumor infiltrierte den Samenstrang mit oder ohne vaskuläre / lymphatische Invasion
<b>pT4</b>	Tumor infiltrierte das Skrotum mit oder ohne vaskuläre / lymphatische Invasion
<b>Regionale Lymphknoten (N)</b>	
<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen mit einer Lymphknotenmasse von 2 cm oder weniger im größten Durchmesser; und 5 oder weniger positive Lymphknoten, davon keiner mehr als 2 cm im größten Durchmesser
<b>N2</b>	Metastasen mit einer Lymphknotenmasse über 2 cm Durchmesser aber weniger als 5 cm im größten Durchmesser; oder mehr als 5 positive Lymphknoten davon keiner mehr als 5cm; oder Belege für eine extranodale Ausbreitung des Tumors
<b>N3</b>	Metastasen mit einer Lymphknotenmasse über 5 cm im größten Durchmesser
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Nicht-regionale Lymphknotenmetastasen oder pulmonale Metastasen
<b>M1b</b>	Andere Lokalisationen als M1a
<b>Serumtumormarker (S)</b>	
<b>SX</b>	Serumtumormarker nicht vorhanden oder nicht bestimmt
<b>S0</b>	Tumormarker im angegebenen Normbereich
<b>S1</b>	LDH <1.5 x N und hCG < 5000 (mIU/ml) und AFP < 1000 (ng/ml)
<b>S2</b>	LDH 1.5-10 x N oder hCG 5000-50.000 (mIU/ml) oder AFP 1000-10.000 (ng/ml)
<b>S3</b>	LDH >10 x N oder hCG > 50.000 (mIU/ml) oder AFP > 10.000 (ng/ml)

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Keimzelltumoren nach UICC 2017 (modifiziert)

Tumor-stadium	Primärtumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)	Serumtumormarker (S)
<b>0</b>	<b>Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ)</b>			
<b>I</b>	<b>Lokal begrenzter Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen</b>			
<b>IA</b>	pT1	N0	M0	S0
<b>IB</b>	pT2-T4	N0	M0	S0
<b>IS</b>	jedes pT/TX	N0	M0	S1-3

<b>II Mit retroperitoneale Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells</b>				
<b>IIA</b>	jedes pT/TX	N1	M0	S0-1
<b>IIB</b>	jedes pT/TX	N2	M0	S0-1
<b>IIC</b>	jedes pT/TX	N3	M0	S0-1
<b>III Mit Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells oder Fernmetastasen</b>				
<b>IIIA</b>	jedes pT/Tx	N1-3	M1a	S0-1
<b>IIIB</b>	jedes pT/Tx	N1-3	M0	S2
	jedes pT/Tx	jedes N	M1a	S2
<b>IIIC</b>	jedes pT/Tx	N1-3	M0	S3
	jedes pT/Tx	jedes N	M1a	S3
	jedes pT/Tx	jedes N	M1b	jedes S
Bedeutung der angegebenen TNM- und Serummarkerklassifikationen siehe Tabelle 1				

Patienten im metastasierten Tumorstadium werden zudem anhand ihres Risikoprofils nach International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)-Klassifikation basierend auf der Lokalisation des Primärtumors, dem Vorhandensein extrapulmonaler Organmetastasen und / oder der Tumormarkerkonstellation (AFP, hCG, LDH) in Gruppen mit guter (good), mittlerer (intermediate) und schlechter (poor) Prognose eingeteilt. Seminome werden dabei ausschließlich der guten oder mittleren Prognosegruppe zugeordnet [5-7,9]. Dementsprechend liegt das 5-Jahresüberleben bei metastasiertem Hodentumor in der Gruppe mit guter Prognose zwischen 86 % (Seminome) und 92 % (Nicht-Seminome), in der Gruppe mit mittlerer Prognose zwischen 72 % (Seminome) und 80 % (Nicht-Seminome) und in der Gruppe mit schlechter Prognose (ausschließlich Nicht-Seminome) bei 48 % [9].

Die Behandlung von Hodenkrebs in Deutschland sollte gemäß klinischer Richtlinien erfolgen, etwa nach den Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) [10], der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [5] oder der European Society for Medical Oncology (ESMO) [6]. Primäre Therapie ist die Entfernung des betroffenen Hodens (Orchiektomie) mittels inguinalen Schnitts. Bei unklarer Diagnose oder kleinen isolierten Tumoren kann intraoperativ am exteriorisierten Hoden zunächst eine histologische Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um das Vorliegen einer gutartigen Veränderung auszuschließen. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren mit ausgedehnter Metastasierung kann in seltenen Fällen vor der Orchiektomie eine Chemotherapie durchgeführt werden. Das postoperative Vorgehen erfolgt in Abhängigkeit von Tumortyp, Tumorstadium und Risikoprofil nach IGCCCG. Bevorzugtes Vorgehen für Patienten im Stadium I ist die aktive Überwachung, vor allem bei Patienten mit fehlenden Risikofaktoren für okkulte

Metastasen. Lediglich bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (lymphovaskuläre Invasion beim Nicht-Seminom, Tumorgröße > 4 cm beim Seminom) kann zur Verminderung des Rezidivrisikos die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie erwogen werden. Die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie wird in den Richtlinien nur noch in seltenen Ausnahmefällen empfohlen. Unabhängig vom gewählten Vorgehen liegt das tumorspezifische Überleben von Patienten im Stadium I bei etwa 99 %. Seminompatienten im Stadium IIA/B erhalten adjuvante Radiotherapie (30-36 Gray) oder eine mehrzyklische Chemotherapie. Nicht-Seminompatienten im Stadium IIA mit normalem Tumormarkerstatus werden aktiv überwacht mit erneuter Bildgebung in 6 Wochen oder erhalten eine retroperitoneale Lymphadenektomie und weiterem Prozedere je nach Histologie. Nicht-Seminompatienten im Stadium IIA/B mit erhöhten Tumormarkern werden dagegen wie Patienten in weiter fortgeschrittenen Stadien nach IGCCG behandelt. Das langfristige Gesamtüberleben von Seminompatienten im Stadium IIA/B wird mit annähernd 100 % angegeben. Angaben zum tumorspezifische Überleben von Nicht-Seminompatienten im diesem Stadium belaufen sich auf etwa 98 %. Seminome ab Stadium IIC und Nicht-Seminome mit erhöhten Markern ab Stadium II werden mit mehrzyklischer Chemotherapie behandelt, wobei die Zahl der Zyklen von der nach IGCCG-Klassifikation erfolgten Prognosegruppenzuteilung abhängig ist (3 Zyklen bei guter Prognose, 4 Zyklen bei mittlerer oder schlechter Prognose). Die für die gute, mittlere und schlechte Prognosegruppe angegebenen 5-Jahres-Überlebenschancen belaufen sich auf ca. 90, 80 und 50 % [9,11]. Zu erwähnen ist, dass bei Nicht-Seminompatienten nach durchgeführter Chemotherapie residuale Metastasen > 1 cm aufgrund des Teratomrisiko entfernt werden müssen. Im Unterschied dazu ist eine Lymphadenektomie bei Seminompatienten nach erfolgter Chemotherapie nur indiziert, wenn die Größe der retroperitoneale Lymphknoten (LK) > 3 cm bleibt und eine Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) einen positiven Befund liefert.

Umfassende Untersuchungen belegen die Wirksamkeit der chemotherapeutischen Hodenkrebstherapie. Untersuchungen zu potenziellen Therapieschäden sind dagegen eher selten [7,12]. Neben den akuten Beeinträchtigungen durch die Therapie sind vor allem die Spättoxizitäten der Radio- und Chemotherapie zu bedenken. Darunter fallen neben der Entstehung von Zweittumoren die toxische Schädigung der Lunge, des Nervensystems, des Gehörs und der endokrinen Funktionen sowie chronische Fatiguebeschwerden. Darüber hinaus kann es in Folge der Radio- und / oder Chemotherapie zu einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit kommen [5,7].

Derzeit werden 75 bis 80 % der Seminome und etwa 55 % der Nicht-Seminome im prognostisch günstigsten Stadium I mit etwa 99 % tumorspezifischem Überleben entdeckt [10,13]. Hauptgrund für die Vorstellung bei der Ärztin oder beim Arzt ist meist (> 85 %) eine

vom Patienten selbst festgestellte schmerzlose Schwellung oder eine tastbare Verhärtung des Hodens [7].

Aufgrund der zum Teil schlechteren Prognose und aggressiveren Therapie in fortgeschrittenen Tumorstadien stellt sich die Frage nach dem Nutzen von Früherkennungsmaßnahmen. Denkbare Maßnahmen wären beispielsweise eine Aufforderung und Anleitung zur systematischen Selbstuntersuchung oder eine regelmäßige ärztliche Tast- und Ultraschalluntersuchung jüngerer Männer im Rahmen eines Früherkennungsprogramms. Auf Basis einer 2014 aktualisierten systematischen Sichtung der vorhandenen Evidenz zum möglichen Nutzen und Schaden eines Hodenkrebscreening spricht die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) eine Empfehlung gegen die Einführung eines Screening aus. Hauptargumente für die ablehnende Empfehlung (Grade D Recommendation) der USPSTF sind die Seltenheit der Erkrankung und die fehlenden Belege für einen Nettonutzen des Screenings [12,14]. Auch ein im Jahr 2011 veröffentlichter Cochrane Review berichtet das Fehlen randomisierter Screeningstudien [15]. Befürworterinnen und Befürworter eines Hodenkrebscreenings kritisieren die Ablehnung aufgrund mangelnder Studien, die Männer von der aus ihrer Sicht sinnvollen Selbstuntersuchung abhalten könnte und fordern eine Relativierung der USPSTF Empfehlung [16,17]. Ein weiteres Argument der Befürworterinnen und Befürworter der testikulären Selbstuntersuchung sind die hohen Behandlungskosten in höheren Tumorstadien. Laut einer Kosten-Nutzen-Analyse entsprechen die Einsparungen eines möglicherweise durch Selbstuntersuchung vermeidbaren fortgeschrittenen Tumorstadiums dem Kostenaufwand von mehr als 300 Untersuchungen zur Abklärung möglicherweise zusätzlich auftretender Verdachtsfällen [18]. Männer in Deutschland haben derzeit lediglich Anspruch auf eine jährliche Inspektion und Abtastung der äußeren Geschlechtsorgane im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung ab dem Alter von 45 Jahren [1].

## 2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Früherkennungsuntersuchung auf Hodenkrebs durch ärztliche Tast- und Ultraschalluntersuchung bzw. Eigenuntersuchung bei symptomlosen Männern ab 16 Jahren im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei einer Früherkennungsuntersuchung auf Hodenkrebs im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung bei symptomlosen Männern ab 16 Jahren entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität einer Früherkennungsuntersuchung auf Hodenkrebs im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung bei symptomlosen Männern ab 16 Jahren sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.



### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von November 2016 bis Juli 2017 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Hodenkrebs: Führt eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung für Männer ab 16 Jahren zu besseren Behandlungsergebnissen? für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines Basisberichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen dann einen vorläufigen Basisbericht.

Während des Projektverlaufs werden die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zu patientenrelevanten Aspekten befragen.

Der vorläufige Basisbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des ThemenCheck Medizin ([www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)) und auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind auf der Website des ThemenCheck Medizin dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen der Ergebnisse des vorläufigen Basisberichts führen.

Im Anschluss an die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht erstellen die externen Sachverständigen den Basisbericht und eine allgemein verständliche Version des Basisberichts.

Der Basisbericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht, bestehend aus dem Basisbericht, dem Herausgeberkommentar und der allgemeinverständlichen Version, wird an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

## 4 Methoden

Eine umfassende Bewertung des Nutzens medizinischer Interventionen erfordert eine Abwägung aller positiven und negativen Auswirkungen des Technologieeinsatzes auf alle patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere auf die Mortalität und Morbidität. Bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit sind zusätzlich die Kosten des Technologieeinsatzes zu berücksichtigen. Im Falle von Früherkennungsuntersuchungen gestaltet sich die Nutzenbewertung besonders komplex, da Nutzen und Schaden der Früherkennungsuntersuchung nicht auf den eigentlichen Früherkennungstest beschränkt sind, sondern in entscheidendem Maße von den im Anschluss durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bestimmt werden. Bei der Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen sind daher die Konsequenzen einer als Screeningkette bezeichneten Abfolge von aufeinanderfolgenden Interventionen zu berücksichtigen. Darüber hinaus wird der Nutzen von Screeningmaßnahmen entscheidend von der Häufigkeit, der Progressionsgeschwindigkeit und der Schwere der Zielerkrankung beeinflusst. Abbildung 1 verdeutlicht die Screeningkette in Form eines Entscheidungsbaums mit den für die Beurteilung von Screeningmaßnahmen relevanten Teilevidenzbereichen. Die Teilevidenzbereiche umfassen Informationen zur Pathogenese und Epidemiologie der Erkrankung, zur Güte der Screening- und Abklärungstests, zu Wirksamkeit und Risiken der Behandlungen, sowie zur Bewertung der aus Krankheit, Test und Behandlung resultierenden Gesundheitszustände.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Die Nutzenbewertung des Hodenkrebscreenings im Rahmen des HTA-Berichts erfolgt ausschließlich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette – bestehend aus Screeningtest mit anschließender Diagnostik und einer sich gegebenenfalls anschließenden Behandlung – unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [19]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis randomisierter Studien nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen.

### **Ergänzende Darstellungen**

Um einen umfassenderen Überblick über die derzeit bestehende Datenlage zu vermitteln, werden in ergänzenden Darstellungen im Anschluss an die Nutzenbewertung für eine Screeningbewertung relevante Ergebnisse aus dem diagnostischen und therapeutischen Teilbereich der Screeningkette präsentiert. Dabei werden Studien zur diagnostischen Güte der Screeninguntersuchungen und Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen einer vorverlagerten Therapie eingeschlossen. Weiterhin erfolgt eine ergänzende Darstellung von Ergebnissen aus entscheidungsanalytischen Modellierungsstudien. Die Informationen aus den ergänzenden Darstellungen sind insbesondere dann von Interesse, wenn die für die

Nutzenbewertung durchgeführte Suche nach randomisierten Screeningsstudien, die die gesamte Screeningkette einschließen, kein Ergebnis liefert.

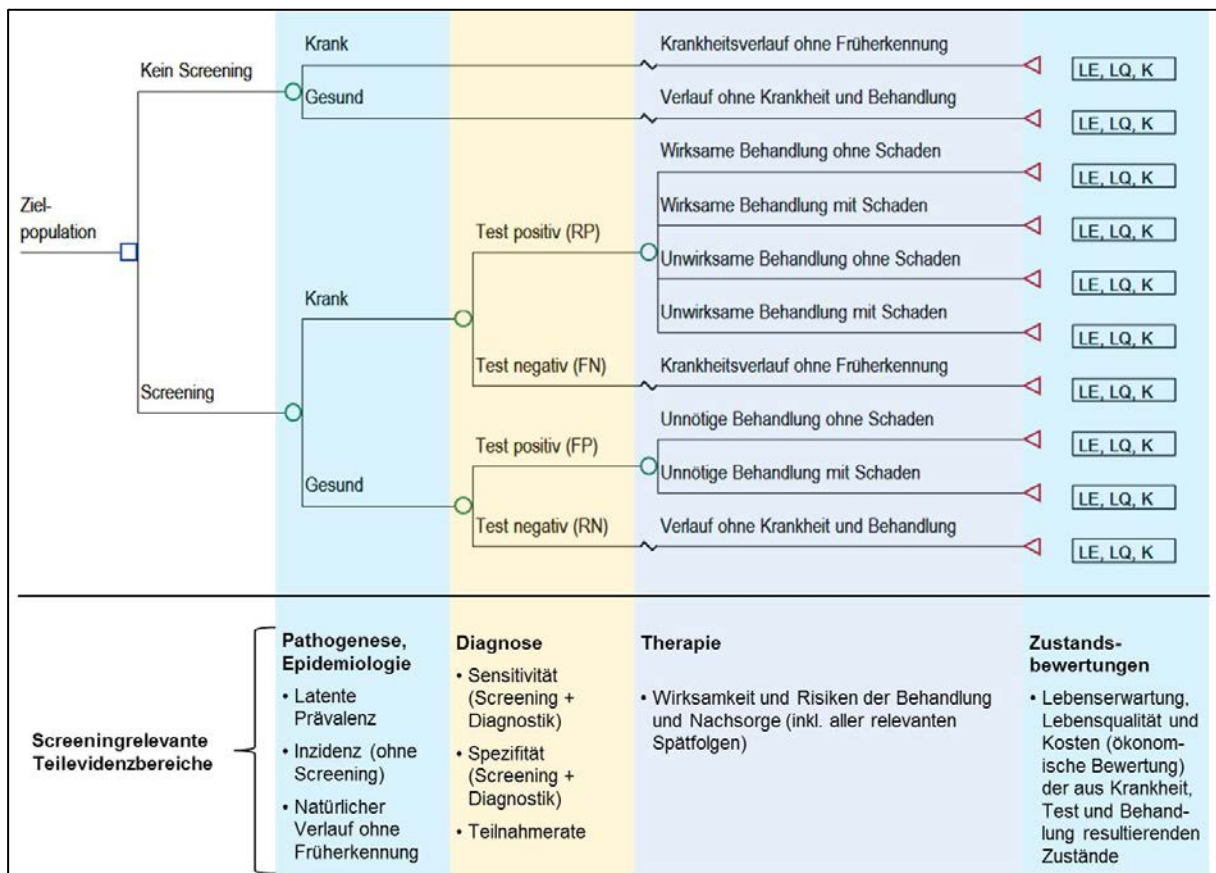


Abbildung 1: Darstellung der Screeningkette in Form eines Entscheidungsbaums (oben) mit den für die Beurteilung von Screeningverfahren erforderlichen Teilevidenzbereichen (unten)

FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RN: richtig negativ, RP: richtig positiv, K: Kosten, LE: Lebenserwartung, LQ: Lebensqualität

#### 4.1 Nutzenbewertung

##### 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

###### 4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit asymptomatischen Männern ab 16 Jahren aufgenommen.

###### 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt ein Hodenkrebscreening durch regelmäßige eigene Tastuntersuchung (Selbstpalpation) oder durch ärztliche Tastuntersuchung in Kombination

mit Ultraschalluntersuchung dar. Hinsichtlich der Untersuchungshäufigkeit besteht keine Einschränkung.

Als Vergleichsintervention gilt kein Hodenkrebscreening (d. h. die derzeitige Situation mit gesetzlichem Anspruch auf jährliche Betrachtung und Abtastung der Geschlechtsorgane im Rahmen der männlichen Krebsvorsorge ab dem Alter von 45 Jahren).

#### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Gesamtüberleben
  - krankheitsspezifische Mortalität (Hodenkrebsmortalität)
- Morbidität, wie
  - Inzidenz prognostisch ungünstiger, fortgeschrittener Krebsstadien (Stage Shift)
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - falsch-positive und falsch-negative Screeningbefunde
  - unerwünschte Therapieeffekte (inkl. Spättoxizitäten)
  - Überdiagnose und Übertherapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Früherkennungsuntersuchungen können zu Überdiagnosen und in der Folge zu Übertherapien führen. Überdiagnosen sind definiert als Diagnose einer Erkrankung, die ohne Teilnahme an der Früherkennung lebenslang unentdeckt bliebe, da sie in der verbleibenden Lebenszeit der Betroffenen keine Beschwerden verursacht hätten. Zur Beurteilung des Überdiagnoserisikos werden die Häufigkeiten der Diagnosestellung zwischen den Studiengruppen mit und ohne Früherkennungsuntersuchung verglichen. Sofern es durch Früherkennung zu zusätzlichen Diagnosen kommt, wird anhand der eingeschlossenen Studien geprüft, ob sich der Anteil der Überdiagnosen abschätzen lässt.

#### **4.1.1.4 Studientypen**

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

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

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs theoretisch möglich, wenn auch nur mit erheblichem Aufwand.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher im ersten Schritt der Nutzenbewertung ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Sollten keine die gesamte Screeningkette umfassenden RCTs vorliegen, werden auch nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationszeitraum

Eingeschlossen werden ab 1990 publizierte Studien um die Therapiefortschritte durch Einführung von Cis-Platin in die Hodenkrebsbehandlung vor ca. 30 Jahren zu berücksichtigen [1].

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Interventionsstudien, die die gesamte Screeningkette umfassen)

Einschlusskriterien	
EN(SK)1	Population: Asymptomatische Männer ab 16 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN(SK)2	Prüfintervention: Hodenkrebscreening durch Selbstpalpation oder durch ärztliche Palpation in Kombination mit Ultraschalluntersuchung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN(SK)3	Vergleichsintervention: kein Hodenkrebscreening (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN(SK)4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert

EN(SK)5	Studientypen: RCTs, die die gesamte Screeningkette umfassen; gegebenenfalls nicht randomisierte, prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN(SK)6	Publikationszeitraum: ab 1990
EN(SK)6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [20] oder TREND-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EN(SK): Einschlusskriterium Nutzenbewertung (Studien zur gesamten Screeningkette); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN(SK)1 (Population), EN(SK)2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN(SK)3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN(SK)1, EN(SK)2 und EN(SK)3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### 4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

##### 4.1.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database

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

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des Basisberichts berücksichtigt.

#### **4.1.2.2 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der umfassenden bibliografischen Recherche**

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 spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) 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.

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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 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.

### **4.1.3 Informationsbewertung und Synthese**

#### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen 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 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 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 Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, 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 Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird 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 (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)



- 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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

**4.1.3.3 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 [22] 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 Modelle erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [23]. 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 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Beta-Binomial-Modell bei binären Daten [24] angewendet werden.

#### **4.1.3.4 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 eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### **4.1.3.5 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 Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von 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 einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Tumorstadium
- Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe

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 Patienten eingeschränkt werden.

#### 4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: 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 4 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 4: 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 <sup>a</sup>		
				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.						

## 4.2 Ergänzende Darstellungen

### 4.2.1 Ergänzende Darstellung von Ergebnissen aus Diagnosestudien

Ergänzend zur Nutzenbewertung, die anhand von Interventionsstudien zur gesamten Screeningkette erfolgt, soll die für die Beurteilung eines Screenings relevante Evidenz aus dem diagnostischen Teilbereich der Screeningkette untersucht und dargestellt werden. Dies ist insbesondere dann von Interesse, wenn die für die Nutzenbewertung durchgeführte Suche nach randomisierten Screeningsstudien, die die gesamte Screeningkette einschließen, kein Ergebnis liefert. In der ergänzenden Darstellung werden Diagnosestudien zur Bewertung der

diagnostischen Güte der Screening- und Abklärungstests eingeschlossen. Anhand der Studien soll die Güte der Screeningverfahren ermittelt werden bzw. in welchem Umfang mit Schäden durch falsch-positive und falsch-negative Screeningbefunde zu rechnen ist.

#### **4.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Diagnosestudien**

##### **4.2.1.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit asymptomatischen Männern ab 16 Jahren aufgenommen.

##### **4.2.1.1.2 Index- und Referenztest**

Indextest ist ein Hodenkrebscreening durch eigene Tastuntersuchung (Selbstpalpation) mit im Verdachtsfall nachfolgender kombinierter ärztlicher Palpation und Ultraschalluntersuchung, oder ein Screening durch kombinierte ärztliche Palpation und Ultraschalluntersuchung alleine.

Als Referenztest gilt die histologische Untersuchung am Schnellschnitt bzw. entfernten Hoden.

##### **4.2.1.1.3 Zielgrößen**

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen betrachtet:

- Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte
- stadienspezifische Entdeckungsraten

##### **4.2.1.1.4 Studientypen**

Eingeschlossen werden Diagnosestudien, aus denen sich Daten zur diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von Hodenkrebs in einer symptomfreien Population bzw. zu den anderen oben genannten Zielgrößen ableiten lassen. Um die diagnostische Güte der Screeningtests möglichst unverzerrt bestimmen zu können, sollte eine Gruppe von gescreenten Personen zeitnah mit dem Referenztest (nach) untersucht werden.

##### **4.2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

##### **4.2.1.1.6 Publikationszeitraum**

Eingeschlossen werden ab 1980 publizierte Studien, um dem Fortschritt in der Ultraschalltechnologie gerecht zu werden.

#### 4.2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Diagnosestudien)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EED(DS)1	Population: Asymptomatische Männer ab 16 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1.1)
EED(DS)2	Indextest: Hodenkrebscreening durch Selbstpalpation oder durch ärztliche Palpation in Kombination mit Ultraschalluntersuchung (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1.2)
EED(DS)3	Referenztest: Histologische Untersuchung am Schnellschnitt bzw. entfernten Hoden (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1.2)
EED(DS)4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.2.1.1.3 formuliert
EED(DS)5	Studientyp: Diagnosestudien (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1.4)
EED(DS)6	Publikationszeitraum ab 1980 (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1.6)
EED(DS)7	Sprachen: Englisch, Deutsch
EED(DS)8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EED(DS): Einschlusskriterium ergänzende Darstellung (Diagnosestudien); STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</p>	

#### 4.2.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Suche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen aus Diagnosestudien wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt.

##### 4.2.1.2.1 Informationsquellen

Folgende primäre und weitere Informationsquellen werden bei der Recherche berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - 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
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

### **Weitere Informationsquellen**

- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des Basisberichts berücksichtigt.

#### **4.2.1.2.2 Selektion relevanter Studien**

Die durch die Recherche in den Informationsquellen identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.1.3 Informationsbewertung und Synthese**

##### **4.2.1.3.1 Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert. Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzials überprüft. Anschließend werden die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Endpunkten zusammengeführt und im Bericht vergleichend beschrieben.

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

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Darstellung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Vergleichsgruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [26]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **4.2.1.3.3 Aussagen zur Beleglage**

Auf der ergänzenden Darstellung von Diagnosestudien wird keine Nutzensaussage abgeleitet.

#### **4.2.2 Ergänzende Darstellung von Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie**

Ebenfalls ergänzend zur Nutzenbewertung, die anhand von Interventionsstudien zur gesamten Screeningkette erfolgt, soll die für die Beurteilung eines Screenings relevante Evidenz aus dem therapeutischen Teilbereich der Screeningkette untersucht und dargestellt werden. Dies ist insbesondere dann von Interesse, wenn die für die Nutzenbewertung durchgeführte Suche nach randomisierten Screeningsstudien, die die gesamte Screeningkette einschließen, kein Ergebnis liefert. Anhand von Therapiestudien, die es ermöglichen Therapieeffekte bei Patienten mit frühem (d. h. mit einem der Screeningsituation entsprechenden) und spätem (d. h. mit einem der Nichtscreeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn zu vergleichen, soll abgeschätzt werden, wie sich eine durch Früherkennung mögliche Vorverlagerung der Therapie in frühere Tumorstadien auf das Überleben der Hodenkrebspatienten auswirken könnte. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist auf mögliche Verfälschungen durch Lead Time und / oder Length Time Bias zu achten ist.

##### **4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien**

Therapiestudien werden eingeschlossen, wenn sie eine vergleichende Aussage bezüglich der Wirksamkeit und / oder Sicherheit einer Behandlung in frühen und späten Hodenkrebsstadien ermöglichen. Ebenfalls eingeschlossen werden Therapiestudien, die die Wirksamkeit und / oder Sicherheit einer stadienspezifischen Therapie in Abhängigkeit vom Entdeckungsmodus der Fälle (klinisch oder durch Screening entdeckt) vergleichen, woraus sich möglicherweise Erkenntnisse über den Einfluss von Length Time Bias ableiten lassen (besseres Überleben screeningdetektierter Patienten trotz gleichem Tumorstadium und gleicher Behandlung könnte ein Hinweis auf Selektion prognostisch günstigerer Fälle sein). Da beide für den Studieneinschluss ausschlaggebenden Vergleiche im Allgemeinen keine

primären Ziele von Therapiestudien im Hodenkrebsbereich sind, muss bei der Studienaushwahl insbesondere auf das Vorhandensein entsprechender Subgruppenanalysen geachtet werden.

#### **4.2.2.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit therapienaiven Hodenkrebspatienten ab 16 Jahren aufgenommen. Ein Teil der Patienten muss über ein Screening identifiziert worden sein oder Merkmale (insbesondere Stadienverteilung) aufweisen, die einen (auf die Screeningsituation übertragbaren) frühen Behandlungsbeginn ausreichend sicher indizieren.

#### **4.2.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die einer Screeningsituation vergleichbaren Behandlung vermehrt früher Krebsstadien nach aktuellem Leitlinienstandard bzw. die leitliniengetreue Behandlung einer gescreenten Population dar.

Die Vergleichsintervention stellt die einer Situation ohne Screening vergleichbaren Behandlung später entdeckter Krebsstadien nach aktuellem Leitlinienstandard bzw. die leitliniengetreue Behandlung einer nicht gescreenten Population dar.

#### **4.2.2.1.3 Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Gesamtüberleben
  - krankheitsspezifische Mortalität (Hodenkrebsmortalität)
- Morbidität, wie
  - Rückfallraten
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - unerwünschte Therapieeffekte (inkl. Spättoxizitäten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### **4.2.2.1.4 Studientypen**

Eingeschlossen werden randomisierte Therapiestudien, die im Rahmen von Subgruppenanalysen eine vergleichende Aussage bezüglich der Wirksamkeit und / oder Sicherheit einer Behandlung in frühen und späten Hodenkrebsstadien ermöglichen. Dies



umfasst sowohl Studien mit einem nach Tumorstadien (frühe bzw. fortgeschrittene Stadien) stratifizierten Vergleich der Therapiewirksamkeit und / oder Sicherheit als auch Studien mit einem nach dem Entdeckungsmodus (klinisch bzw. durch Screening entdeckte Fälle) stratifizierten Vergleich der Therapiewirksamkeit und / oder Sicherheit. Therapiestudien mit einer randomisierten Einteilung in gescreente und nicht gescreente Patienten sind nicht zu erwarten und würden gegebenenfalls in die im Abschnitt 4.1 beschriebene Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### 4.2.2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit mindestens fünfjährigem Follow-up.

#### 4.2.2.1.6 Publikationszeitraum

Eingeschlossen werden ab 1990 publizierte Studien um die Therapiefortschritte durch Einführung von Cis-Platin in die Hodenkrebsbehandlung vor ca. 30 Jahren zu berücksichtigen [1].

#### 4.2.2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie)

Einschlusskriterien	
EED(TS)1	Population: Therapienaive Hodenkrebspatienten ab 16 Jahren, von denen ein Teil über ein Screening identifiziert wurde, oder Merkmale (insbesondere die Stadienverteilung) ähnlich einer Screeningpopulation aufweist (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EED(TS)2	Prüfintervention: Leitliniengetreue Hodenkrebsbehandlung mit frühem (auf eine Screeningsituation übertragbaren) Behandlungsbeginn, bzw. Behandlung einer gescreenten Population (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.2)
EED(TS)3	Vergleichsintervention: Leitliniengetreue Hodenkrebsbehandlung mit spätem (auf eine Situation ohne Screening übertragbaren) Behandlungsbeginn, bzw. Behandlung einer nicht gescreenten Population (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.2)
EED(TS)4	Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.2.1.3 formuliert
EED(TS)5	Studientyp: randomisierte Therapiestudien mit Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.4)
EED(TS)6	Studiendauer: Follow-up mindestens 5 Jahre
EED(TS)7	Publikationszeitraum: ab 1990 (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.6)

EED(TS)8	Sprachen: Englisch, Deutsch
EED(TS)9	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EED(TS): Einschlusskriterium ergänzende Darstellung (Therapiestudien); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

#### 4.2.2.2 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Zur Identifizierung von Primärstudien zur Vorverlagerung der Therapie dienen systematische Übersichten, die die in der folgenden Tabelle angeführten Kriterien erfüllen. Da ein Vergleich früher gegen späte Hodenkrebsbehandlung vermutlich im Rahmen von Subgruppenanalysen erfolgt, auf die in Übersichtsarbeiten nicht zwingend eingegangen wird, müssen die Einschlusskriterien für die systematischen Übersichten weiter gefasst werden als die unter 4.2.2.1 genannten Einschlusskriterien für Primärstudien.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die Therapiestudien mit Ergebnissen zum Nutzen vorverlagerter Therapie einschließen könnten

Einschlusskriterien	
ESÜ(TS)1	Population: Therapienaive Hodenkrebspatienten ab 16 Jahren
ESÜ(TS)2	Prüfintervention: Hodenkrebsbehandlung nach aktuellem Standard
ESÜ(TS)3	Vergleichsintervention: Hodenkrebsbehandlung nach früherem Standard bzw. Placebo oder keine Therapie
ESÜ(TS)4	Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.2.1.3 formuliert
ESÜ(TS)5	Studientyp: systematische Übersichten randomisierter Therapiestudien
ESÜ(TS)6	Publikationszeitraum: ab 1990 (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.6)
ESÜ(TS)7	Sprachen: Englisch, Deutsch
ESÜ(TS)8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des PRISMA-Statements [28] genügt.</p> <p>ESÜ(TS): Einschlusskriterium systematische Übersicht (Therapiestudien); PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</p>	

#### 4.2.2.3 Fokussierte Informationsbeschaffung

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es,

hochwertige und aktuelle systematische Übersichten zu finden, deren Primärstudien dann extrahiert und selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von den verwendeten systematischen Übersichten allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen.

#### **4.2.2.3.1 Informationsquellen**

Bei der Suche nach systematischen Übersichten werden folgende Informationsquellen berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA-Database

##### **Weitere Informationsquellen**

- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des Basisberichts berücksichtigt.

#### **4.2.2.3.2 Selektion relevanter Studien**

##### **4.2.2.3.2.1 Selektion systematischer Übersichten**

Die im Rahmen der fokussierten Recherche identifizierten systematischen Übersichten werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle Bewertungen sowie die Extraktion und Selektion der eingeschlossenen Primärstudien aus systematischen Übersichten erfolgen durch 1 Person.

##### **4.2.2.3.2.2 Selektion relevanter Primärstudien**

Die durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten identifizierten und zu screenenden Primärstudien werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.4 Informationsbewertung und Synthese**

Es ist zu erwarten, dass Therapiestudien nur im Falle entsprechenden Subgruppenanalysen Ergebnisse zur Wirksamkeit und / oder Sicherheit eines vorverlagerten Behandlungsbeginns liefern. Aufgrund der zu erwartenden niedrige Ergebnissicherheit wird von einer systematischen Bewertung des Verzerrungspotentials abgesehen. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass Ergebnisse von Subgruppenanalysen generell bestenfalls als Indiz für einen Nutzen einer in frühere Tumorstadien vorverlagerten Therapie anzusehen sind. Im Falle fehlender Studien zur gesamten Screeningkette, könnten entsprechende Ergebnisse aus Therapiestudien allerdings zur Herleitung einer Best-Case-Abschätzung genutzt werden.

Aufgrund der schwachen Beweiskraft, werden die Daten aus Therapiestudien mit Ergebnissen zu Nutzen einer vorverlagerten Therapie lediglich in standardisierten Ergebnistabellen extrahiert und narrativ zusammengefasst.

##### **4.2.2.4.1 Aussagen zur Beleglage**

Aus der ergänzenden Darstellung von Therapiestudien wird keine Nutzaussage abgeleitet.

#### **4.2.3 Ergänzende Darstellung von Ergebnisse aus Modellierungsstudien**

In einer weiteren ergänzenden Darstellung sollen die Ergebnisse aus eventuell vorhandenen entscheidungsanalytischen Modellierungsstudien zusammengefasst werden. Diese vereinen Evidenz aus unterschiedlichen Bereichen (z. B. Epidemiologie, Diagnose, Therapie, usw.) und Quellen (z. B. Prävalenzstudien, Diagnosestudien, Therapiestudien, Lebensqualitätsstudien usw.) in probabilistischen Modellen (z. B. Entscheidungsbaum, Markov-Modell), mit denen sie die Konsequenzen konkurrierender Handlungsalternativen (z. B. Screening und kein Screening) simulieren und im Rahmen einer Nutzen-Schaden-Analyse gegenüberstellen. Modellbasierte Nutzen-Schaden-Analysen repräsentieren somit einen auf systematischem „evidence linkage“ basierendem Bewertungsansatz, der es erlaubt sämtliche für die Bewertung von Screeningmaßnahmen relevanten Teilevidenzbereiche zu integrieren. Wesentliche Schwächen der Modellierung resultieren aus der Notwendigkeit vereinfachender Annahmen bei der Datenzusammenführung sowie der heterogenen Qualität und Passgenauigkeit der zusammengeführten Daten. Ergebnisse aus Modellierungsstudien werden daher im Rahmen des HTA-Berichts nicht für die Ableitung einer Nutzaussage herangezogen.

##### **4.2.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

###### **4.2.3.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit asymptomatischen Männern ab 16 Jahren aufgenommen.

#### **4.2.3.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt ein Hodenkrebscreening durch regelmäßige eigene Tastuntersuchung (Selbstpalpation) oder durch ärztliche Tastuntersuchung in Kombination mit Ultraschalluntersuchung dar. Hinsichtlich der Untersuchungshäufigkeit besteht keine Einschränkung.

Als Vergleichsintervention gilt kein Hodenkrebscreening (d. h. die derzeitige Situation mit gesetzlichem Anspruch auf jährliche Betrachtung und Abtastung der Geschlechtsorgane im Rahmen der männlichen Krebsvorsorge ab dem Alter von 45 Jahren).

#### **4.2.3.1.3 Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Gesamtüberleben
  - krankheitsspezifische Mortalität (Hodenkrebsmortalität)
  - gewonnene Lebensjahre
- Morbidität, wie
  - gewonnene qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs)
  - vermiedene Fälle hochgradiger Krebsstadien (Stage Shift)
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - falsch-positive und falsch-negative Screeningbefunde
  - unerwünschte Therapieeffekte (inkl. Spättoxizitäten)
  - Überdiagnose und Übertherapie

#### **4.2.3.1.4 Studientypen**

In die systematische Übersicht modellbasierter Ergebnisse werden Studien einbezogen, die die gesundheitlichen Konsequenzen eines Hodenkrebscreenings im Vergleich zu keinem Screening evaluieren. Dies umfasst nicht nur reine Nutzen-Schaden-Analysen, sondern auch Nutzenmodellierungen, die im Rahmen einer modellbasierten vollständigen ökonomischen Evaluation (Kosten-Wirksamkeits- / Nutzwert- / Nutzen-Analyse) durchgeführt werden.

#### **4.2.3.1.5 Zeithorizont**

Der Zeithorizont der Modellierung sollte lang genug sein, um alle kurz- und langfristigen Auswirkungen des Screenings auf die Lebenserwartung und Lebensqualität zu berücksichtigen. Ideal wären Modellierungen mit lebenslangem Zeithorizont.

#### 4.2.3.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Modellierungsstudien)

Einschlusskriterien	
EED(MS)1	Population: Asymptomatische Männer ab 16 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.2.3.1.1)
EED(MS)2	Prüfintervention: Hodenkrebscreening durch Selbstpalpation oder durch ärztliche Palpation in Kombination mit Ultraschalluntersuchung (siehe auch Abschnitt 4.2.3.1.2)
EED(MS)3	Vergleichsintervention: kein Hodenkrebscreening (siehe auch Abschnitt 4.2.3.1.2)
EED(MS)4	Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.3.1.3 formuliert
EED(MS)5	Studientypen: modellbasierte Nutzen-Schaden-Analysen und Kosten-Wirksamkeits- / Nutzwert- / Nutzen-Analysen (siehe auch Abschnitt 4.2.3.1.4)
EED(MS)6	Publikationszeitraum ab 2000
EED(MS)7	Sprachen: Englisch, Deutsch
EED(MS)8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den für die Nutzen-Schaden-Modellierung relevanten Kriterien des CHEERS-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EED(MS): Einschlusskriterium ergänzende Darstellung (Modellierungsstudien); CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</p>	

#### 4.2.3.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die ergänzende Darstellung von Ergebnissen aus Modellierungsstudien wird eine systematische Recherche nach relevanten entscheidungsanalytischen Modellen zum Maß des Gesamtnutzens in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt.

##### 4.2.3.2.1 Informationsquellen

Bei der Suche nach relevanten Modellierungsstudien werden folgende Informationsquellen berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE

- Embase
- HTA-Database

### **Weitere Informationsquellen**

- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des Basisberichts berücksichtigt.

#### **4.2.3.2.2 Selektion relevanter Studien**

Die durch die fokussierte Recherche identifizierten Treffer werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.3.3 Informationsbewertung und Synthese**

##### **4.2.3.3.1 Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen, inklusive wichtiger methodischer Details und Ergebnisse der Modelle, werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Die Ergebnisse zu den in den Modellierungsstudien berichteten Endpunkten und die Schlussfolgerungen der Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden.

##### **4.2.3.3.2 Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten Modellierungsstudien orientiert sich an den nutzenrelevanten Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [29]. Dabei wird besonderes Augenmerk auf das Spektrum der berücksichtigten Nutzen- und Schadenaspekte und die Ergebnisse der Modellvalidierung und Unsicherheitsanalyse gelegt.

##### **4.2.3.3.3 Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den nutzenrelevanten Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [30].

#### **4.2.3.3.4 Aussagen zur Beleglage**

Aus der ergänzenden Darstellung von Modellierungsstudien wird keine Nutzaussage abgeleitet.

### **4.3 Ökonomische Bewertung**

#### **4.3.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

#### **4.3.2 Kosteneffektivität**

##### **4.3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

###### **4.3.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [31], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

###### **4.3.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

###### **4.3.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 3 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.



Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation von Hodenkrebscreening versus kein Screening (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.1)
EÖ2	Keine geografische Einschränkung (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2)
EÖ3	Publikationszeitraum ab dem Jahr 1990
EÖ4	Sprachen: Englisch, Deutsch
EÖ5	Vollpublikation verfügbar
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den für die Modellierung der Kosteneffektivität relevanten Kriterien des CHEERS-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EÖ: Einschlusskriterium ökonomische Bewertung; CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</p>	

#### 4.3.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- bibliografischen Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen Basisbericht

#### 4.3.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **4.3.2.3 Informationsbewertung**

#### **Datenextraktion**

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

#### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [29].

#### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [30].

### **4.3.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

## **4.4 Ethische Aspekte**

### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Hodenkrebs-Früherkennungsuntersuchungen werfen – wie andere Screeningmaßnahmen auch [32] – verschiedene ethische Fragen auf. Besondere ethische Herausforderungen können sich bei der Abwägung der Nutzen-Schadens-Potenziale des Hodenkrebscreenings ergeben, da Nutzen und Schaden auf unterschiedliche Personengruppen entfallen: Eine große Anzahl von Menschen wird voraussichtlich gesundheitlichen Risiken durch falsch-positive Befunde sowie Überdiagnosen und Übertherapien ausgesetzt, um einer kleinen Anzahl von Menschen durch die frühzeitige Diagnose einer Krebserkrankung nutzen zu können. Dabei stellt sich auch die Frage, wie die möglicherweise unzureichende Evidenzlage hinsichtlich Nutzen- und Schadenspotenzialen aus ethischer Sicht zu bewerten ist. Angesichts dieser Nutzen-Schadens-

Konstellation ist herauszuarbeiten, wie die Voraussetzungen für eine informierte Entscheidung (informed choice) der potenziellen Screening-Teilnehmer gewährleistet werden können.

Da zu erwarten ist, dass es wenige Arbeiten in der Literatur gibt, die sich spezifisch mit ethischen Fragen des Hodenkrebs-Screenings befassen, erfolgt die Identifizierung und Aufarbeitung ethischer Fragen mit 4 sich ergänzenden Herangehensweisen: Analytisch ausgehend von etablierten normativen Rahmengerüsten (1) durch orientierende Recherchen in der wissenschaftlichen Literatur (2), in online verfügbaren, nicht-wissenschaftlichen Informationsquellen (3) sowie durch eine Konsultation (potenziell) Betroffener zu den ethischen Implikationen (4). Die identifizierten ethischen Aspekte und Argumente zum Hodenkrebscreening werden im HTA-Bericht berücksichtigt.

#### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

##### **Analytische Herangehensweise**

Ausgehend von einem normativen Rahmengerüst für die ethische Bewertung von Public-Health-Maßnahmen [33] wird untersucht, welche ethischen Fragen sich hinsichtlich der verschiedenen ethischen Bewertungskriterien beim Hodenkrebscreening ergeben. Dabei wird auch geprüft, inwiefern sich aus dem Hofmanschen Fragenkatalog [34] weitere ethisch relevante Aspekte ergeben, die im vorliegenden HTA zu berücksichtigen sind.

##### **Orientierende Recherche in der wissenschaftlichen Literatur**

In einer orientierenden Recherche wird ermittelt, welche ethischen Fragen in der wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich des Hodenkrebscreenings diskutiert werden. Sofern die spezifische Recherche nur wenige Treffer ergibt, werden ergänzend Publikationen berücksichtigt, die ethische Aspekte von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen allgemein untersuchen.

Die orientierende Recherche wird in folgenden Datenbanken durchgeführt

- PubMed
- EthicsWeb
- Google Scholar
- ETHMED

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einer Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

## **Orientierende Recherche in nicht-wissenschaftlichen, online verfügbaren Informationsquellen**

Ethische Implikationen von Gesundheitstechnologien und entsprechende Empfehlungen zum Umgang mit den ethischen Fragen werden oft in nicht wissenschaftlich publiziert, sondern im Internet online veröffentlicht. Hierzu gehören u. a. Stellungnahmen und Empfehlungen von ethischen Beratungsorganen (z. B. Deutscher Ethikrat, Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer), Fachgesellschaften und Berufsverbänden sowie Veröffentlichungen von Interessengruppen und Betroffenenverbänden. Die orientierende Recherche zu diesen nicht-wissenschaftlichen Informationsquellen erfolgt im Internet mit der Suchmaschine Google.

## **Konsultation (potenziell) Betroffener zu den ethischen Implikationen**

Die Abwägung von Nutzen- und Schadenspotenzialen bietet auch aus ethischer Sicht besondere methodische Herausforderungen, da nicht auf allgemein verbindliche Bewertungsmaßstäbe zurückgegriffen werden kann, welches Nutzenpotenzial durch bessere Outcomes bei der Behandlung ein damit verbundenes Schadenspotenzial durch falsch positive Befunde sowie Überdiagnosen und Übertherapien rechtfertigt. Es sollen deshalb sowohl nicht erkrankte junge Männer als auch Patienten mit Hodenkrebs insbesondere hinsichtlich ihrer Bewertung und Abwägung der Nutzen- und Schadenspotenziale einer Hodenkrebs-Früherkennung befragt werden. Die weiteren Inhalte orientieren sich an den zuvor analytisch und in den Recherchen identifizierten ethischen Fragestellungen. Die Diskussionen mit den Betroffenen werden aufgezeichnet und inhaltsanalytisch ausgewertet.

## **Andere Domänen des HTA**

Bei der Bewertung der Nutzen- und Schadenspotenziale sowie der Kosteneffektivität des Hodenkrebscreenings aus ethischer Sicht wird auf die Ergebnisse der Domänen „Nutzenbewertung“ (Abschnitt 4.1) und „Ökonomische Bewertung“ (Abschnitt 4.3) des HTA-Berichts zurückgegriffen. Zudem werden relevante soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte (Abschnitt 4.5) integriert.

### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

#### **Informationsextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert und entsprechend des normativen Rahmengerüsts geordnet [33]. Im resultierenden Spektrum ethischer Implikationen des Hodenkrebscreenings wird zudem dargestellt, ob es sich dabei um (1) Fragen bei der Realisierung einzelner ethischer Anforderungen oder um (2) Konflikte zwischen ethischen Anforderungen handelt.

## **Informationsbewertung**

Die identifizierten ethischen Implikationen werden hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einsatz des Hodenkrebscreenings gewichtet. Die Relevanz ergibt sich daraus, wie stark ausgeprägt die jeweiligen ethischen Implikationen des Hodenkrebscreenings sind (bspw. Größe der Nutzen- und Schadenspotenziale, Ausmaß der Autonomie-Förderung bzw. -Einschränkung, Ausmaß einer potenziellen Ungleichverteilung der Nutzenpotenziale in der Zielpopulation). Die Ergebnisse werden anschließend den anderen Berichterstellerinnen und -erstellern präsentiert und gemeinsam auf ihre Plausibilität hin geprüft. Sie fließen dann in die gemeinsame Diskussion zur Zusammenführung der Ergebnisse aus den verschiedenen Domänen ein (Abschnitt 4.6). Dabei wird gemeinsam herausgearbeitet, (1) wie beim Hodenkrebscreening die ethischen Anforderungen bestmöglich realisiert werden können und (2) wie mit den möglicherweise resultierenden Konflikten zwischen den einzelnen Anforderungen in einer ethisch vertretbaren Art und Weise umgegangen werden kann.

### **4.5 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

#### **4.5.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

#### **4.5.2 Informationsbeschaffung**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

- In den zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten / Argumenten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **4.5.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [35] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen und an den Fragen („assessment elements“) des HTA-Core-Models von EUnetHTA [36].

#### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [37] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [38] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

#### **4.6 Domänenübergreifenden Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichtserstellerinnen und -erstellern, die für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

## 5 Literatur

1. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin; 2017.
2. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology* 2017; 70(3): 335-346.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 93-105.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon; 2004.
5. Lorch A, Albers P, Beyer J, Cathomas R, Oing C, Souchon R et al. Keimzelltumoren des Mannes Leitlinie ICD-10 C62.- Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V; 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
6. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi125-132.
7. Chung P, Warde P. Testicular cancer: germ cell tumours. *BMJ Clin Evid* 2016; 2016: 1807.
8. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours - Eighth Edition. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2017.
9. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594-603.
10. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68(6): 1054-1068.
11. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42(7): 820-826.
12. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011; 154(7): 483-486.



13. Rothermundt C, Thurneysen C, Cathomas R, Muller B, Mingrone W, Hirschi-Blickenstorfer A et al. Baseline characteristics and patterns of care in testicular cancer patients: first data from the Swiss Austrian German Testicular Cancer Cohort Study (SAG TCCS). *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14640.
14. Final Evidence Review: Testicular Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. October 2014. [online]. [Zugriff: April 2018]. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/final-evidence-review96/testicular-cancer-screening>.
15. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD007853.
16. Rovito MJ, Manjelienskaia J, Leone JE, Lutz MJ, Nangia A. From 'D' to 'I': A critique of the current United States preventive services task force recommendation for testicular cancer screening. *Prev Med Rep* 2016; 3: 361-366.
17. Fadich A, Giorgianni SJ, Rovito MJ, Pecchia GA, Bonhomme JJ, Adams WB et al. USPSTF Testicular Examination Nomination-Self-Examinations and Examinations in a Clinical Setting. *Am J Mens Health* 2018.
18. Aberger M, Wilson B, Holzbeierlein JM, Griebeling TL, Nangia AK. Testicular self-examination and testicular cancer: a cost-utility analysis. *Cancer Med* 2014; 3(6): 1629-1634.
19. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln; 2017.
20. 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.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
22. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10(1): 101-129.
23. 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.
24. 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.

25. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
26. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
27. 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: 21.09.2017].  
URL:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
29. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
30. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 28.03.2017]. URL:  
[http://www.eunethta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA\\_adaptation\\_toolkit\\_2011%20version%205.pdf](http://www.eunethta.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adaptation_toolkit_2011%20version%205.pdf).
31. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
32. Marckmann G, in der Schmitt J. Krebsfrüherkennung aus Sicht der Public Health Ethik. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(3): 327-333.
33. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N, Strech D. Putting public health ethics into practice: A systematic framework. *Frontiers in Public Health* 2015; 3.
34. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
35. Mozygemba K, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 04.04.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).

36. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA core model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: <https://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel3.0.pdf>.
37. Brønneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brønneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
38. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.