

IQWiG-Berichte - Nr. 905

Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test

Abschlussbericht

Auftrag: S19-01 Version: 1.1

Stand: 02.06.2020

PSA-Screening

02.06.2020

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.04.2019

Interne Auftragsnummer:

S19-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0 Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung "alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen" offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular "Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Philipp Dahm, Evidence Foundation, Cleveland Heights, OH, USA
- Nina Kreuzberger, Universität zu Köln, Köln
- Nicole Skoetz, Universität zu Köln, Köln

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Paschen
- Moritz Felsch
- Daniel Fleer
- Ulrike Lampert
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

PSA-Screening 02.06.2020

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test

bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Bezüglich der Gesamtmortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ergab sich auf Basis der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für die andere Subgruppe ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Aufgrund des häufigen opportunistischen Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test in den Kontrollgruppen (sprich: der hohen Kontamination) der 2 größten Studien der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Bezüglich des Endpunkts Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie der Konsequenzen der falsch-negativen Screeningbefunde ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten). Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet den überdiagnostizierten Männern (Männern mit einem Prostatakarzinom, das keiner Behandlung bedarf) sowie den Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund (Männern ohne Prostatakarzinom). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplikationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Kern	auss	sageiii
Tabe	llen	verzeichnisviii
Abbi	ldun	ngsverzeichnisix
Abki	irzu	ngsverzeichnisx
1	Hin	tergrund1
2	Fra	gestellung2
3	Met	thoden3
4	Erg	ebnisse5
4.1	-	Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung5
4.2	,	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien5
4.3	}	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte6
4.4	,	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 8
4.5	5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten8
4	4.5.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität
۷	1.5.2	Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität9
۷	4.5.3	Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome9
۷	1.5.4	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität9
۷	4.5.5	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen
Ζ	1.5.6	Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)
	1.5.7	•
	4.5.8	5 11
4.6		Landkarte der Beleglage
5		ordnung des Arbeitsergebnisses14
6		it21
Detai	ils d	es Berichts22
		jektverlauf22
A1		Zeitlicher Verlauf des Projekts22
A1		Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf22
A2		thodik gemäß Berichtsplan 1.025
A2		Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung25
,		1 Population 25

A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	25
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	25
A2.1.4	Studientypen	26
A2.1.5	Studiendauer	26
A2.1.6	Publikationssprache	26
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	26
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	27
A2.2 K	Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten	
	nformationsbeschaffung	
A2.3.1	_	
A2.3.1 A2.3.2	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
A2.3.2		
	nformationsbewertung und Synthese	
A2.4.1		
A2.4.2		
A2.4.3		
A2.4.4		
A2.4.5	•	
A2.4.6	•	
A2.4.7		
	ls der Ergebnisse	
	nformationsbeschaffung	
A3.1.1		
A3.1.2		
A3.1	1.2.1 Bibliografische Datenbanken	
	1.2.2 Studienregister	
A3.1	1.2.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	36
A	3.1.2.3.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	
A	3.1.2.3.2 Anhörung	36
A	3.1.2.3.3 Autorenanfragen	36
A	3.1.2.3.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente	37
A3.1.3	Resultierender Studienpool	38
A3.1.4		
A3.2 C	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	39
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	39
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	44
A3.3 P	atientenrelevante Endpunkte	44

	A3.3	.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität	44
	A3.3	3.2	Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität	46
	A3.3	3.3	Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	49
	A3.3	.4	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	50
	A3.3	5.5	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	50
	A3.3	.6	Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)	51
	A3	3.3.6		
	A3	3.3.6		
	A3	3.3.6		
A4	Koi	mme	entare	
A	14.1		icht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	
A	4.2		tische Reflexion des Vorgehens	
	A4.2		Fehlende Daten zu UEs und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
	A4.2		Ausschluss von Studien sowie Nichtberücksichtigung von	
			Studienergebnissen	58
	A4.2	2.3	Differenzielle Behandlung	58
	A4.2	2.4	Ableitung der Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Subgruppenanalyse zum PSA-Cut-off-Wert	59
	A4.2	2.5	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan	59
A	4.3	Wü	rdigung der Anhörung zum Vorbericht	60
A5	Lite	eratı	ur	120
A6	Stu	dien	llisten	130
A	A6.1		te der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der ussierten Recherche	130
A	16.2	List	te der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten	
			ormationsbeschaffung nach systematischen Übersichten mit sschlussgründen	130
A	16.3		te der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen eherche mit Ausschlussgründen	131
A	16.4		te der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA ermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen	132
A7	Die		vertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten	
			fokussierten Recherche	133
A8	Suc	chstr	ategien	134
A	8.1	Fok	kussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	134
A	8.2	Bib	liografische Datenbanken (Primärstudien)	136
Δ	18.3	Stu	dienregister (Primärstudien)	139

A9 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... 140

Tabellenverzeichnis

Se	eite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	7
Tabelle 2: Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test pro 1000 Männer, denen das Screening angeboten wurde, anhand der absoluten Effekte	. 12
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	. 13
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	. 26
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten	. 27
Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	. 33
Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten	. 34
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	. 36
Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen	. 37
Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	. 37
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung	. 38
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	. 39
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	
Tabelle 14: Screeningstrategie	.41
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Männer in den Studien	. 42
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen	. 42
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	. 44
Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität	. 45
Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität	. 47
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome nach median 12 Jahren	. 50
Tabelle 21: Prostatakarzinomdiagnosen und Überdiagnoserisiko (nach PSA-Cut-off-Wert)	. 53
Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningrunde (auffällige Screeningbefunde mit nachfolgender Biopsie ohne Bestätigung eines Prostatakarzinoms)	. 54
Tabelle 23: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden im Screening	. 55
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse innerhalb von 120 Tagen nach Prostatabiopsie – Auswertung der jeweils 1. Biopsie bei Männern nach einem falsch-positiven Screeningbefund	
Tabelle 25: Würdigung der Stellungnahmen	. 60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion	35
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse der gesamten ERSPC [7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien] sowie der Stockholm-Studie)	46
Abbildung 3: Gesamtmortalität (Metaanalyse von 2 ERSPC-Studien sowie der Stockholm-Studie)	46
Abbildung 4: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse)	49
Abbildung 5: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Subgruppenanalyse nach PSA-Cutoff-Wert)	
Abbildung 6: Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome (Metaanalyse)	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AS	Active Surveillance
BRCA1	Breast Cancer Associated Gene 1 (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 1)
BRCA2	Breast Cancer Associated Gene 2 (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen 2)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DR	Detection Rate (Detektionsrate)
DRE	Digital rectal Examination (digital-rektale Untersuchung)
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
FDA	Food and Drug Administration (behördliche Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
НТА	Health Technology Assessment
IDR	Incidence Density Ratio (Inzidenzdichtequotient)
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MISCAN	MIcrosimulation SCreening ANalysis
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomografie)
MRT	Magnetresonanztomografie
MRT-TB	MRT-targeted Biopsy (MRT-gestützte Biopsie)
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence and Care
NND	Number needed to diagnose
NNI	Number needed to invite
PCA / PCa / P-CA / P-Ca	Prostate Cancer (Prostatakarzinom)
PCM	Prostate Cancer Mortality (prostatakarzinomspezifische Mortalität)
PHI	Prostate Health Index
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	prostataspezifisches Antigen

PSA-Screening

02.06.2020

Abkürzung	Bedeutung
QALY	Quality-adjusted Life Year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SWOP	Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Prostaatkanker (Stiftung für die Prostatakarzinomforschung)
TRUS	transrektaler Ultraschall
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
WW	Watchful Waiting

1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2016 in Deutschland bei ca. 58 780 Männern die Diagnose erstmals gestellt [1]. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen [1,2]. So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt [1].

Pro Jahr sterben in Deutschland etwa 14 000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms [1]. Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend vom Stadium seiner Ausbreitung sowie von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich des Zelltyps, Entartungsgrads der Tumorzellen und der Veränderungen der Zellstruktur (häufig bewertet anhand des Gleason-Scores) ab [2]. Während Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einem niedrigen Gleason-Score auch ohne sofortige invasive Behandlung eine günstige Prognose aufweisen, wird davon ausgegangen, dass Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom nicht kurativ behandelt werden können [2]. Vom Screening des Prostatakarzinoms verspricht man sich die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem heilbaren Stadium, um die Morbidität (zum Beispiel Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen) und Mortalität zu reduzieren, die mit metastasierten Prostatakarzinomen verbunden sind [2].

In Deutschland kommen derzeit 2 Screeningtests zum Einsatz: die digital-rektale Untersuchung (DRU) und der Test auf das prostataspezifische Antigen (PSA). Während die DRU im gesetzlichen Früherkennungsangebot für Männer ab 45 Jahren enthalten ist und somit von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird, steht der PSA-Test ausschließlich als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) zur Verfügung.

Screeningmaßnahmen können nicht unerhebliche Schäden nach sich ziehen. Im Falle des PSA-Screenings sind insbesondere die hohe Anzahl falsch-positiver Testergebnisse, die mit nachfolgenden invasiven Biopsien verbunden sind, sowie der beträchtliche Anteil von Überdiagnosen, die Übertherapien nach sich ziehen, zu nennen [3-5]. Bislang wird kontrovers diskutiert, ob der Nutzen des PSA-Screenings den Schaden überwiegt [3-8]. Dies spiegelt sich darin, dass sich aktuell weltweit nahezu alle der jeweils zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes PSA-Screening aussprechen [9], gleichzeitig aber häufig eine individuelle Entscheidung der Betroffenen befürworten, die aus einem gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess mit einer Ärztin oder einem Arzt (Shared Decision Making) resultiert oder mithilfe einer Entscheidungshilfe getroffen wurde [2,10,11]. Kürzlich hat die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ihre Empfehlung von einer grundsätzlichen Ablehnung des Screenings in eine Empfehlung für Shared Decision Making bei Männern in einem Alter von 55 bis 69 Jahren geändert [10].

PSA-Screening

02.06.2020

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test

bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Männer ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Die Prüfintervention bildete ein Screening mittels PSA-Test auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Als Vergleichsintervention galt kein Screening mittels PSA-Test.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- prostatakarzinomspezifische Mortalität,
- Diagnose metastasierter Prostatakarzinome,
- Morbidität (zum Beispiel Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien).

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

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wurde in einem 1. Schritt eine fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel war die Auswahl einer oder mehrerer systematischer Übersichten, deren Primärstudien extrahiert und selektiert werden sollten. In einem 2. Schritt erfolgte dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt war.

Die Suche nach systematischen Übersichten im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Zudem wurden die Websites von Health-Technology-Assessment(HTA)-Agenturen wie dem National Institute for Clinical Excellence and Care (NICE) oder der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) nach systematischen Übersichten durchsucht. Die ergänzende Suche nach Primärstudien erfolgte im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt wurde, in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter systematischer Übersichten im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung erfolgte durch 1 Reviewerin. Die Selektion relevanter Studien im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung erfolgte von 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials wurden nicht bewertet, da das Verzerrungspotenzial aller Studien bereits aufgrund endpunktübergreifender Kriterien hoch war und sich direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse übertrug. Dennoch wurde auch für diese Studien überprüft, ob die Ergebnisse der Endpunkte verwertbar waren. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 11 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Des Weiteren wurden 2 laufende Studien und 1 abgebrochene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 20.05.2019 statt.

Ausschluss von Studien

Die größte Screeningstudie, CAP [12], mit rund 400 000 ausgewerteten Männern wurde ausgeschlossen, da die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe nicht verdeckt erfolgte. Anders als bei den eingeschlossenen Screeningstudien wurden hier nicht die Männer selbst der Screening- und Kontrollgruppe zugeteilt, sondern Hausarztpraxen. Nach der Randomisierung wurden insgesamt mehr als 30 % dieser Praxen nicht weiter berücksichtigt, überwiegend deshalb, weil die Praxen das Einverständnis zur Studienteilnahme nicht erteilten. Es ist möglich, dass dieser nachträgliche Ausschluss der Praxen zu einer Selektion der Männer geführt hat, z. B. aufgrund der Bevölkerungsstruktur im Umfeld der Praxen, was das Prinzip der Randomisierung verletzt. Daher wird die Studie CAP als eine Studie mit nicht adäquater Randomisierung eingeschätzt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Der Studienpool umfasst die multizentrische Studie ERSPC mit insgesamt rund 266 000 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern [13]. Die Studien der 8 verschiedenen Länder wurden in dieser Bewertung aufgrund der unterschiedlichen Screeningstrategien als Einzelstudien betrachtet. Außerdem wurden 3 weitere RCTs aus Kanada (Quebec [14]), Schweden (Stockholm [15]) und den USA (PLCO [16]) eingeschlossen mit rund 46 000, 27 000 und 77 000 Teilnehmern. Die Beobachtungszeit lag zwischen 13 und 20 Jahren. In fast allen Studien wurden Männer zwischen 55 und 70 Jahren eingeschlossen.

In allen Studien wurde ein Screening nach Prostatakarzinomen mittels PSA-Test verglichen mit keinem Screening und die prostatakarzinomspezifische Mortalität wurde als primärer Endpunkt untersucht. In der Studie PLCO umfasste die Intervention neben dem Screening auf Prostatakarzinome zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Reihenfolge der Randomisierung und Einverständniserklärung sowie der Screeningstrategien, insbesondere bezüglich des PSA-Cut-off-Werts, der Verwendung weiterer Screeningtests (zusätzlich zum PSA-Test), der Anzahl der Screeningrunden sowie des Abstands zwischen den Screeningrunden.

Eine Besonderheit mehrerer ERSPC-Studien war, dass die Screeningstrategie nicht für alle Studienteilnehmer der Screeninggruppe gleich war: Die Anzahl der Screeningrunden sank mit steigendem Eintrittsalter der Teilnehmer, da ein maximales Screeningalter nahe dem oberen Eintrittsalter festgelegt war. So wurden die Teilnehmer, die zu Studienbeginn bereits das

maximale Screeningalter erreicht hatten, nur ein einziges Mal gescreent, während die zu Studienbeginn jüngsten Teilnehmer bis zu 3-mal (zum Beispiel ERSPC Belgien, ERSPC Finnland, ERSPC Spanien), 5-mal (ERSPC Niederlande) oder 10-mal (ERSPC Schweden) gescreent wurden.

In mehreren Studien veränderte sich die Screeningstrategie im Studienverlauf. Beispielsweise wurde in der Studie ERSPC Schweden der PSA-Cut-off-Wert von anfänglich 3,4 ng/ml über 2,9 ng/ml auf 2,5 ng/ml gesenkt und in der Studie ERSPC Niederlande von anfänglich 4 ng/ml auf 3 ng/ml. Zudem kamen in mehreren Studien wie der Studie ERSPC Niederlande anfänglich zusätzlich zum PSA-Test die DRU sowie der transrektale Ultraschall (TRUS) als Screeningtests zum Einsatz. In der Studie PLCO wurden zuerst eingeschlossenen Männern 4 Screeningrunden angeboten, später eingeschlossenen Männern 5 Screeningrunden und den zuletzt eingeschlossenen Männern 6 PSA-Screeningrunden.

Schließlich unterschieden sich die Studien hinsichtlich des Anteils der Männer der Screeninggruppe, die mindestens 1-mal am PSA-Screening teilnahmen (Adhärenz). Während die PSA-Testrate in allen Studien mit einer Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor der Randomisierung mindestens 90 % betrug, lag sie in allen Studien mit einer Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach der Randomisierung unter 80 %.

Nichtberücksichtigung von Studien

Besonders niedrig war die Testrate in der französischen ERSPC-Studie (28 %) und der Quebec-Studie (24 %). Die Adhärenzen beider Studien wurden als zu gering eingeschätzt, um den Vergleich adäquat beurteilen zu können, und daher wurden die Ergebnisse dieser beiden Studien nicht berücksichtigt. Angaben zur PSA-Testrate der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe (Kontamination) wurden für 4 der 11 Studien berichtet. In 3 dieser Studien – der PLCO-Studie, der ERSPC-Studie Finnland und der Quebec-Studie – betrug der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der PSA-Testrate weniger als 20 Prozentpunkte. In der 4. Studie, der ERSPC-Studie Niederlande, betrug dieser Unterschied dagegen mehr als 60 Prozentpunkte. In der ERSPC-Studie Niederlande war der Unterschied zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe somit deutlich größer. Da von 7 Studien Angaben zur Kontamination fehlen, ist unklar, welche Studien aufgrund hoher Kontamination nicht berücksichtigt werden sollten. Aus diesem Grund wurde dieses Kriterium nicht herangezogen, um zu entscheiden, ob Studienergebnisse berücksichtigt werden können oder nicht.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner Studie (verwertbare) Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								
	Moi	rtalität			Morbidit	ät		LQ	
					Screeningschäden				
	Gesamtmortalität	Prostatakarzinomspezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	UEs	Konsequenzen der Überdiagnosen	Konsequenzen der falsch- positiven Diagnosen	Konsequenzen der falsch- negativen Diagnosen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
ERSPC gesamt ^a	•	•	-	-	•	-	-	-	
ERSPC Belgien	-	•	-	-	•	•	-	-	
ERSPC Finnland	•	•	•b	-	•	•	-	oc	
ERSPC Frankreichd	-	-	-	-	0	-	-	-	
ERSPC Italien	-	•	-	-	•	•	-	-	
ERSPC Niederlande	-	•	•	-	•	•	-	-	
ERSPC Schweden	•	•	•	-	•	•	-	-	
ERSPC Schweiz	-	•	•	-	•	-	-	-	
ERSPC Spanien	-	•	-	-	•	-	-	-	
PLCO	o ^e	•	\circ^{f}	-	•	•	-	-	
Quebec ^d	-	0	-	-	-	-	-	-	
Stockholm	•	•	-	-	•	-	-	-	

- Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
- o Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
- Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
- a: Die gemeinsame Analyse aller 7 berücksichtigten ERSPC-Studien für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde berücksichtigt, da dazu nur die Ergebnisse von 2 der 7 ERSPC-Studien separat vorlagen, sowie für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität bezüglich der Subgruppenanalyse nach Alter.
- b: ausschließlich für das finnische Studienzentrum Tampere (25 % aller finnischen Männer)
- c: Ergebnis nicht verwertbar, da in beiden Gruppen von mehr als 30 % der Männer der Zufallsstichprobe keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen
- d: Das Ergebnis wurde nicht berücksichtigt, da die Adhärenz zur Screeningintervention (operationalisiert als PSA-Testrate) in der Screeninggruppe zu gering war, um den Vergleich adäquat beurteilen zu können.
- e: Ergebnis nicht verwertbar, da in der Studie PLCO die Intervention nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening bestand, sondern zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs umfasste
- f: Ergebnis nicht verwertbar, da in beiden Gruppen von mehr als 30 % der Männer mit einem Prostatakarzinom keine Angaben zum Vorliegen von Metastasen vorliegen
- LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PSA: prostataspezifisches Antigen; UE: unerwünschtes Ereignis

Nichtberücksichtigung von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten

In 2 der 9 berücksichtigten Studien wurden Daten berichtet, die als nicht verwertbar eingestuft wurden: in der PLCO-Studie zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome sowie in der ERSPC-Studie Finnland zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Ergebnis zur Gesamtmortalität der PLCO-Studie wurde nicht berücksichtigt, weil in dieser Studie die Intervention nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening bestand, sondern zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs umfasste [17]. Die jüngste Auswertung der PLCO-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention [17]. Es ist unklar, inwiefern der statistisch signifikante Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zugunsten der Intervention auf das Prostatakarzinomscreening zurückzuführen ist, insbesondere da das Darmkrebsscreening als einzige der 3 Karzinomscreeninginterventionen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der krankheitsspezifischen Mortalität zeigte. Das Ergebnis zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome der PLCO-Studie wurde nicht berücksichtigt, da die Daten von mehr als 30 % der Männer mit einem Prostatakarzinom fehlten. Aus der ERSPC-Studie Finnland konnten die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht berücksichtigt werden, da aus der Zufallsstichprobe der Studienteilnehmer die Daten von mehr als 30 % der Männer fehlten.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für alle Studien endpunktübergreifend und dadurch auch endpunktspezifisch als hoch eingestuft. Bei allen Studien war unklar, ob die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe verdeckt erfolgte. Die qualitative Ergebnissicherheit war damit für alle Endpunkte aller berücksichtigten Studien mäßig.

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

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Bei der Gesamtmortalität zeigte die qualitative Evidenzsynthese kein statistisch signifikantes Ergebnis. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

4.5.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

Hinsichtlich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für diesen Endpunkt war es möglich zu untersuchen, ob eine Effektmodifikation vorliegt. Dies war für die Merkmale Alter, Anzahl der Screeningrunden und Screeningintervall nicht der Fall. Für das Subgruppenmerkmal Dauer des Screenings wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da keine geeigneten Daten vorlagen. Für den potenziellen Effektmodifikator PSA-Cut-off-Wert (< 4 ng/ml versus ≥ 4 ng/ml) zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion (p < 0,001). In der Subgruppe der 4 Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Der Inzidenzdichtequotient (IDR) liegt bei 0,68 (95 %-KI [0,51; 0,89]). In der Subgruppe der 4 Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (IDR 0,95; 95 %-KI [0,86; 1,05]).

Allerdings ist zu beachten, dass die beiden größten Studien der Subgruppe mit einem PSA-Cutoff-Wert von mindestens 4 ng/ml – PLCO und ERSPC Finnland – eine hohe Kontamination in der Kontrollgruppe aufwiesen. Für die beiden anderen Studien dieser Subgruppe blieb die Kontaminationsrate unklar. Es ist denkbar, dass ein möglicher Effekt des Prostatakarzinomscreenings mit einem PSA-Cut-off-Wert 4 ng/ml und höher durch eine hohe Kontamination verschleiert wird. Daher bestehen Zweifel daran, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Die Ergebnisse der PLCO und ERSPC Finnland weisen unter den Studien die größten numerischen Effekte auf. Die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers dieser Subgruppe unter Nichtberücksichtigung der PLCO und ERSPC Finnland führt zu keinem anderen Ergebnis.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml. Der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher bleibt unklar.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Der Inzidenzdichtequotient liegt bei 0,67 (95 %-KI [0,58; 0,78]). Somit ergibt sich für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

4.5.6 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)

Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml betrug das Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting 35 (95 %-KI [13; 56]) bis 60 (95 %-KI [54; 66]) pro 1000 eingeladene Männer. In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher betrug das Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting 7 (95 %-KI [3; 12]) bis 16 (95 %-KI [11; 20]) pro 1000 eingeladene Männer.

Bezüglich der Überdiagnoserate ist zu beachten, dass bei dieser Bewertung die Überdiagnosen nicht auf die Anzahl der mittels Screeningtest detektierten Prostatakarzinome bezogen wurden wie in den meisten Publikationen zum Prostatakarzinomscreening, sondern auf die Anzahl der eingeschlossenen Männer der Screeninggruppe. In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml wurden pro 1000 eingeladenen Männern etwa 100 Prostatakarzinome mittels Screeningtest detektiert [18]. Ein Überdiagnoserisiko von 35 bis 60 Überdiagnosen pro 1000 eingeladenen Männern (3,5 % bis 6 %) entspricht daher einem Anteil von 35 bis 60 Überdiagnosen pro 100 mittels Screeningtest detektierten Prostatakarzinomen (35 % bis 60 %) und liegt damit innerhalb der Größenordnung der in den Studien berichteten Überdiagnoseraten [19-21].

Es kann davon ausgegangen werden, dass alle Prostatakarzinome mittels einer Prostatabiopsie diagnostiziert und behandelt wurden. Somit ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen (sprich: Komplikationen aus Prostatabiopsien und Übertherapien). Da es jedoch verschiedene Behandlungskonzepte gibt (z. B. radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, aktive Überwachung, beobachtendes Abwarten [Watchful Waiting]), die sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums sowie des zeitlichen Auftretens der Nebenwirkungen unterscheiden, bleibt unklar, bei wie vielen Männern die Übertherapie zu Nebenwirkungen führte, zu welchen genau und wie lange diese anhielten. Die eingeschlossenen Studien lieferten hierzu keine Angaben.

Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden

Unter einem falsch-positiven Screeningbefund ist ein auffälliger Screeningbefund zu verstehen (zum Beispiel ein erhöhter PSA-Wert), bei dem die nachfolgende Biopsie ergab, dass kein Prostatakarzinom vorliegt.

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 76 % bis 82 % der positiven Screeningbefunde als falsch (Männer mit erhöhtem PSA-Wert, bei denen kein Prostatakarzinom gefunden wurde) und hatten etwa 8 % bis 19 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In diesen Studien

hatten nach mindestens 3 Screeningrunden 22,3 % bis 26,1 % aller Screeningteilnehmer (Männer, die sich einem PSA-Test unterzogen) mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund.

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 68 % bis 81 % der positiven Screeningbefunde als falsch und hatten etwa 4 % bis 9 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In diesen Studien hatten nach mindestens 3 Screeningrunden etwa 11 % bis 13 % aller Screeningteilnehmer mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund.

Komplikationen nach Prostatabiopsien wurden in 1 der 9 berücksichtigten Studien untersucht. In dieser Studie wurde ein PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml verwendet. Verwertbare Angaben wurden ausschließlich für Männer der Screeninggruppe mit einem falsch-positiven Screeningbefund berichtet, bei denen genau 1 Prostatabiopsie durchgeführt wurde und innerhalb 1 Jahres nach der Prostatabiopsie kein Prostatakarzinom nachgewiesen wurde. Bei etwa 2 % dieser Männer traten innerhalb von 120 Tagen nach der Prostatabiopsie Komplikationen auf. Etwa ein Drittel davon ging auf Infektionen zurück. Es lagen keine Informationen zu der Art und Schwere der Infektionen vor. Es traten keine Todesfälle als Folge der Biopsien auf.

Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden.

Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-negativen Screeningbefunden

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu falsch-negativen Screeningbefunden berichtet.

Somit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von falsch-negativen Screeningbefunden.

4.5.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen wurden nur für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5.2). Die Ergebnisse zu Schäden, die sich aus dem Screening ergaben, wurden nach der Kategorie PSA-Cut-off-Wert stratifiziert berichtet und ermöglichten eine Einschätzung des Einflusses dieses Faktors.

Für die Gesamtmortalität sowie den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da entweder keine Daten vorlagen oder keine sinnvolle Kategorisierung der Studien möglich war.

4.5.8 Nutzen-Schaden-Abwägung

Tabelle 2: Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test pro 1000 Männer, denen das Screening angeboten wurde, anhand der absoluten Effekte

Endpunkte	Basisrisiko ^a pro 1000 Männer	Absoluter Effekt pro 1000 eingeladenen Männern [95 %-KI]	Interpretation		
Nutzen ^b					
prostatakarzinom- spezifische Mortalität	9	3° [1; 5]	Das Screening mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 16 Jahren vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom bewahren. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist fraglich, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt.		
Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	9	3° [2; 4]	Das Screening mittels PSA-Test würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 12 Jahren vor dem Auftreten von Metastasen bewahren.		
Schaden ^b					
Konsequenzen von Überdiagnosen	-	35 [13; 56] ^d bis 60 [54; 66] ^e	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden etwa 35 bis 60 Männer eine nicht erforderliche Prostatakarzinomdiagnose erhalten, die zu schwerwiegenden und lang anhaltenden Komplikationen vor allem aufgrund der nicht erforderlichen Therapie, aber auch der Prostatabiopsie führen kann.		
Konsequenzen falsch-positiver Screeningbefunde	-	223 ^f bis 261 ^f	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden 223 bis 261 Screeningteilnehmer mindestens 1-mal durch einen Prostatakarzinomverdacht, der sich nicht bestätigt, verunsichert. Die abklärende Prostatabiopsie kann in seltenen Fällen zu SUEs (z. B. einer Sepsis) führen.		

a: medianes Risiko der Kontrollgruppe

b: Für die patientenrelevanten Endpunkte, die in dieser Tabelle nicht aufgeführt sind, ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

c: Es erscheint plausibel, dass die Männer, die an einem Prostatakarzinom sterben, eine Teilmenge der Männer mit einem Prostatakarzinom sind, bei denen (zu einem früheren Zeitpunkt) Metastasen auftreten.

d: ERSPC Spanien

e: ERSPC Niederlande

f: Bezugsgröße Screeningteilnehmer statt eingeladene Männer

KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifisches Antigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mor	talität	Morbidität					
				Scre	eeningschäde	n	
Gesamtmortalität	Prostatakarzinom- spezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	$\overline{ m UEs}$	Konsequenzen von Überdiagnosen	Konsequenzen falsch- positiver Diagnosen	Konsequenzen falsch- negativer Diagnosen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
\Leftrightarrow	↑ a / ⇔ ^b	1	-	₩°	₩₩d	-	-

^{↓↓:} Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen Schaden des PSA-Screenings

^{1:} Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden des PSA-Screenings

^{⇔:} kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis

^{-:} keine Daten berichtet

a: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml

b: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher; aufgrund der hohen Kontamination in den 2 größten Studien dieser Subgruppe ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt

c: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien und Übertherapien

d: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien

PSA: prostataspezifisches Antigen; UE: unerwünschtes Ereignis

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Es wurden ausschließlich Screeningstudien zum Vergleich Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test versus kein Prostatakarzinomscreening eingeschlossen, jedoch wurde keine Studie zum Vergleich des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test mit dem derzeit in Deutschland üblichen Standardvorgehen, dem Prostatakarzinomscreening mittels DRU, identifiziert. Daher kann vor allem die Frage beantwortet werden, ob das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem Prostatakarzinomscreening einen Nutzen oder Schaden hat. Es gibt allerdings keine Anhaltspunkte dafür, dass die DRU besser ist als der PSA-Test und überhaupt nennenswerte positive Effekte hat [22]. Daher lässt die vorhandene Evidenz auch Rückschlüsse zu auf den Vergleich des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test mit dem aktuellen Vorgehen in Deutschland, dem Prostatakarzinomscreening mittels DRU (Vergleiche PSA-Test plus DRU versus DRU).

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings

Jedes Screening schadet durch falsche Screeningbefunde und Überdiagnosen. Ein Screening ist nur gerechtfertigt, wenn der Schaden durch den Nutzen mehr als aufgewogen wird.

Nutzen des Prostatakarzinomscreenings

Zwar führte das PSA-Screening mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml zu einer statistisch signifikanten Verringerung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität (siehe Tabelle 2) im Vergleich zu keinem Screening, jedoch zeigte sich bezüglich der Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der Anteil der Prostatakarzinomtode an den Toden jeglicher Ursache war allerdings gering und betrug beispielsweise in der Gesamtanalyse aller ERSPC-Studien nur etwa 3 %. Daher schließt die fehlende statistische Signifikanz bezüglich der Gesamtmortalität nicht zwangsläufig aus, dass das PSA-Screening zu einer Lebensverlängerung der Betroffenen führt. Gleichzeitig ist vor dem Hintergrund des medianen Erkrankungsalters von 72 Jahren [1], der relativ guten Prognose eines Prostatakarzinoms sowie der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in diesem Alter zumindest fraglich, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt. Es ist sowohl denkbar, dass Männer, die vor dem Tod an einem Prostatakarzinom bewahrt werden, zu einem vergleichbaren Zeitpunkt an einer anderen Ursache sterben, als auch, dass diese Männer länger leben.

Das PSA-Screening führte zudem zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Diagnosen eines metastasierten Prostatakarzinoms (siehe Tabelle 2). Hierbei erscheint es plausibel, dass die Männer, die an einem Prostatakarzinom sterben, eine Teilmenge der Männer mit einem Prostatakarzinom sind, bei denen (zu einem früheren Zeitpunkt) Metastasen auftreten. Daher sind die Effekte bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Diagnosen

eines metastasierten Prostatakarzinoms nicht getrennt voneinander zu betrachten. Auch wenn unklar ist, ob das PSA-Screening überhaupt zu einer Lebensverlängerung der Betroffenen führte, zeigt dieser Endpunkt, dass Patienten eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder zeitlich verzögert wurde (zum Beispiel durch Chemotherapie, Lymphadenektomie, palliative Kastration und palliative Strahlentherapien).

Weiterhin ist es denkbar, dass es Männer gibt, die vom Screening profitieren, indem die frühere Therapie mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist als die spätere Therapie und die Nebenwirkungen der früheren Therapie nicht lang anhaltend sind. Leider liegen jedoch weder zu unerwünschten Ereignissen noch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ergebnisse vor, sodass dazu keine Aussagen getroffen werden können.

Schaden des Prostatakarzinomscreenings

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test führte zu Überdiagnosen und falsch-positiven Screeningbefunden (siehe Tabelle 2).

Überdiagnostizierte Männer können vom Screening nicht profitieren. Allein die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung und deren Mitteilung stellt für die überdiagnostizierten Männer ein Schaden dar. Hinzu kommen die Belastungen durch die unnötige Prostatabiopsie und die nicht erforderliche Therapie sowie ggf. die Komplikationen derselben (zum Beispiel Impotenz, Inkontinenz), die in vielen Fällen nicht reversibel sind und aufgrund des frühen Therapiezeitpunkts lange nachwirken. In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Laut einer Modellierung auf Basis einer systematischen Übersicht wäre mit etwa 3 zusätzlichen Männern mit dauerhafter Inkontinenz sowie 25 zusätzlichen Männern mit dauerhafter Impotenz pro 1000 Screeningteilnehmern zu rechnen [5]. Es ist jedoch festzuhalten, dass diese Modellierung auf einem anderen Studienpool basiert und daher unausweichlich Annahmen zugrunde legt, die nicht notwendigerweise auf den Studienpool dieses Berichts zutreffen müssen. Zum Beispiel basiert diese Modellierung unter anderem auf den Annahmen, dass die Prostatakarzinompatienten ausschließlich mit den 3 Therapiemodalitäten radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie sowie aktive Überwachung behandelt wurden und dass die radikale Prostatektomie bei 40 % der Prostatakarzinompatienten und die perkutane Strahlentherapie sowie die aktive Überwachung bei jeweils 30 % der Prostatakarzinompatienten zum Einsatz kamen. In Deutschland werden aktuell etwa 9 % der Prostatakarzinompatienten mittels einer beobachtenden Strategie (vornehmlich aktive Überwachung) behandelt [23]. Eine Modellierung auf Basis der Behandlungsmethoden in Deutschland dürfte somit die Anzahl der zusätzlich von dauerhafter Inkontinenz und / oder Impotenz betroffenen Männer noch höher schätzen.

Auch Männer, denen der Screeningtest ein falsch-positives Ergebnis liefert, profitieren nicht vom Screening. Sie erfahren ausschließlich einen Schaden in Form eines besorgniserregenden Screeningtestergebnisses, das eine Prostatabiopsie nach sich zieht, die ohne Screening nicht notwendig gewesen wäre. Komplikationen nach Prostatabiopsien traten bei etwa 2 % der Männer auf, bei denen zur Abklärung positiver Screeningbefunde jeweils 1 Prostatabiopsie

durchgeführt wurde. Ein Drittel der Komplikationen bestand aus Infektionen, die unter anderem als Sepsis auftreten können [24-26]. Der Anteil der Screeningteilnehmer, bei denen bei einem PSA-Screening mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml im Studienverlauf trotz positivem PSA-Test letztlich kein Prostatakarzinom detektiert wurde, betrug etwa 22 bis 26 % (ERSPC Schweden und ERSPC Niederlande). Somit waren etwa 5 bis 6 von 1000 Screeningteilnehmern von Komplikationen von Prostatabiopsien betroffen, die ohne Screening nicht aufgetreten wären.

Weitere Aspekte bei der Abwägung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinomscreenings

Bei der Abwägung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinomscreenings ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte individuell unterschiedlich zu gewichten sind.

Beispielsweise könnten Männer einen Vorteil bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität stärker gewichten als einen Nachteil bezüglich der falsch-positiven Diagnosen. Eine systematische Übersicht kam zu dem Schluss, dass es unter den Männern eine große Variabilität hinsichtlich ihrer Werte und Präferenzen bezüglich des Prostatakarzinomscreenings gibt [27]. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass bei der Entscheidung des Einzelnen für oder gegen das PSA-Screening die individuellen Werte und Präferenzen der zu screenenden Männer zu berücksichtigen sind. Dies stimmt mit den Empfehlungen vieler der jeweils zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften überein [2,10,11,28,29].

Ein weiterer Aspekt ist, dass der Nutzen und der Schaden zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten. So treten viele Schäden, z. B. die Komplikationen, die durch eine Übertherapie verursacht werden, zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen (z. B. Inkontinenz, Impotenz). Dagegen zeigt sich aufgrund der langen symptomfreien Phase des Prostatakarzinoms der Vorteil bezüglich der Vermeidung von Metastasen oder der prostatakarzinomspezifischen Mortalität erst nach mehreren Jahren.

Im Vergleich mit dem Mammografiescreening auf Basis der Daten, die für das Merkblatt zum Mammografiescreening erhoben wurden [30], fällt auf, dass beim Prostatakarzinomscreening das Überdiagnoserisiko sowie die Anzahl der falsch-positiven Screeningbefunde um ein Vielfaches höher geschätzt werden als beim Mammografiescreening: 5 bis 7 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren versus 35 bis 60 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren sowie 24 falsch-positive Screeningbefunde versus 80 bis 187 falsch-positive Screeningbefunde (jeweils pro Screeningrunde und 1000 Personen). Die Effektschätzung bezüglich der karzinomspezifischen Mortalität liegt hingegen bei beiden Screeningverfahren in der gleichen Größenordnung (3 vermiedene Prostatakarzinomtode pro 1000 eingeladene Männer innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren). Diese Schätzungen machen deutlich, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis beim Prostatakarzinomscreening ungünstiger ausfällt als beim Mammografiescreening.

Umsetzung des Prostatakarzinomscreenings

Unabhängig von der Entscheidung, in Deutschland ein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung anzubieten, wird es nach wie vor einen Bedarf an einer Beratung dazu geben. Diese Beratung sollte ergebnisoffen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) erfolgen. Als Grundlage dafür eignen sich Patienteninformationen, in denen die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test ergebnisoffen beschrieben sind. Jedoch werden laut einer aktuellen Untersuchung in der Hälfte der 14 untersuchten deutschen Patienteninformationen die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test nicht ausreichend neutral beschrieben [31]. Auch beinhaltet die Empfehlung in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinomscreening nicht ausdrücklich, dass die Männer ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden sollen [2]¹. Dies ist umso auffälliger, als das Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) "ergebnisoffen" enthält [2]². Daher ist fraglich, wie häufig Männer ergebnisoffen zum Thema Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test beraten werden, um sich ausreichend informiert dafür oder dagegen entscheiden zu können. Zudem werden häufig Männer (opportunistisch) gescreent, für die keine Evidenz aus randomisierten Studien zur Screeningkette vorliegt, zum Beispiel Männer in einem Alter über 75 Jahren [32,33]. Dieses Problem wurde zum Anlass genommen, die Einführung eines organisierten Screeningprogramms zu fordern [32].

Wenn ein Screeningprogramm für das Prostatakarzinom in Deutschland eingeführt werden sollte, stellt sich die Frage, wie genau dieses ausgestaltet sein müsste. Leider bieten die eingeschlossenen Studien dazu keine zufriedenstellenden Informationen, denn sie weisen eine beträchtliche Heterogenität bezüglich der Screeningstrategien auf, die zudem in mehreren Studien im Studienverlauf geändert wurden. So umfasste der Screeningtest in mehreren Studien (z. B. ERSPC Niederlande) zu Studienbeginn nicht allein den PSA-Test, sondern auch andere Tests wie die DRU und den TRUS. Auch die Subgruppenanalysen ermöglichten keine Klärung dieser Frage. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Empfehlungen verschiedener Leitlinien, in denen verschiedene Screeningstrategien vorgeschlagen werden, die sich nicht allein an den Ergebnissen der Studien orientieren, sondern zusätzliche Überlegungen einbeziehen [2,28,34]. Inwieweit die derzeitigen Bemühungen um einen risikobasierten Ansatz beim Screening auf Prostatakarzinom die Bewertung ändern können, bleibt abzuwarten [35]. Im nachfolgenden Abschnitt werden verschiedene Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden diskutiert.

_

¹ Empfehlung 3.1: "Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen."

² Sondervotum der DEGAM: "Diejenigen Männer, die von sich aus nach einer Früherkennung fragen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden. Dabei sollen der mögliche Nutzen wie auch die Risiken (Überdiagnose und Übertherapie) in natürlichen Zahlen und auch grafisch dargestellt werden. Ebenso soll die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen dargestellt werden."

Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden

Es ist unstrittig, dass die Screeningstrategien, die in den jeweiligen eingeschlossenen Studien für das PSA-Screening angewendet wurden, mit einem hohen Anteil falsch-positiver Screeningbefunde sowie von Überdiagnosen und der damit verbundenen Komplikationen infolge der unnötigen Biopsien und / oder Therapien einhergehen. Daher gibt es Bestrebungen, diese Screeningschäden mithilfe von ergänzenden Maßnahmen zu verringern. Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurden verschiedene Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden angesprochen:

- Vor dem Screeningtest: Berücksichtigung von Kriterien, mit denen die Screeningpopulation eingegrenzt werden kann, z. B. eine Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren, Vorerkrankungen, ein familiäres Prostatakarzinomrisiko, genetische Risikofaktoren
- Auf Basis der individuellen PSA-Testergebnisse:
 - Einteilung der Männer in Risikogruppen, die unterschiedlich intensiv gescreent werden (z. B. auf Basis eines initialen PSA-Tests im Alter von 45 oder 50 Jahren),
 - dynamische Anpassung des Screeningintervalls anhand der individuellen Entwicklung des PSA-Werts.
 - Anpassung der PSA-Schwelle für eine Biopsie in Abhängigkeit von der PSA-Dynamik
- Nach dem Screeningtest und vor der Biopsie: Verwendung von Tests, mit denen die Biopsieindikation auf die M\u00e4nner eingeschr\u00e4nkt werden kann, die ein hohes Risiko f\u00fcr ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom aufweisen, z. B. Risikokalkulatoren, multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) oder Biomarker
- Die Biopsie selbst betreffend: Anwendung neuer Biopsiemethoden, z. B. der mpMRTgestützten Biopsie, die eine gezielte Probenentnahme aus Bereichen ermöglicht, die in der mpMRT ein Prostatakarzinom nahelegen

Viele dieser Maßnahmen erscheinen grundsätzlich dazu geeignet, Screeningschäden zu reduzieren. So ist es beispielsweise nachvollziehbar, dass Überdiagnosen dadurch vermieden werden können, dass Männer mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren (z. B. aufgrund von Vorerkrankungen) nicht gescreent werden sollen und so der Anteil der Männer verringert wird, die vor Auftreten eines symptomatischen Prostatakarzinoms aus anderen Gründen versterben würden. Ebenfalls nachvollziehbar ist es, dass Überdiagnosen dadurch reduziert werden können, dass ausschließlich Männer biopsiert werden, denen ein Test vor der Biopsie ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom vorhersagt (z. B. mithilfe eines Risikokalkulators oder der mpMRT). Diese Maßnahmen führen zu einer Verringerung der Anzahl der Männer, bei denen eine Biopsie durchgeführt werden soll, und damit unmittelbar auch zu einer Verringerung von Überdiagnosen. Die mpMRT-gestützte Biopsie dagegen zielt darauf ab, bei Männern mit einem auffälligen mpMRT-Befund mehr klinisch signifikante

Prostatakarzinome zu identifizieren, als es mit einer systematischen Biopsie möglich ist [36,37]. Dahinter steht die plausible Annahme, dass vornehmlich die klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinome überdiagnostiziert sind.

Jedoch ist zu betonen, dass es im Einzelfall nicht möglich ist, zwischen einer Überdiagnose und keiner Überdiagnose zu unterscheiden. Auch mit einem (höchstwahrscheinlich) klinisch signifikanten Prostatakarzinom kann ein Mann überdiagnostiziert sein, und andersherum kann auch ein Mann, der (höchstwahrscheinlich) ein klinisch nicht signifikantes Prostatakarzinom aufweist, nicht überdiagnostiziert sein. Hinzu kommt, dass alle vorgeschlagenen Maßnahmen dazu führen, dass auch ein Teil der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nicht detektiert wird [38]. Weiterhin zeigt die große Zahl der vorgeschlagenen Maßnahmen, dass es noch keine allgemein akzeptierte risikoadaptierte Screeningstrategie gibt. So empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie der European Association of Urology (EAU) keinen klaren Algorithmus für eine risikoadaptierte Screeningstrategie. Beispielsweise schlägt sie bezüglich der Einschränkung der Biopsieindikation verschiedene Testkandidaten vor: "In men at risk of significant PCa according to PSA levels consider the following tests to select biopsy candidates: - Risk calculators – mpMRI – Tests based on biomarkers and genetic polymorphisms" [34]. Somit ist insgesamt festzuhalten, dass unklar ist, ob und wie genau sich die genannten Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden auf das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakarzinomscreenings auswirken. Zur Beantwortung der Frage, ob sich mithilfe von Screeningstrategien, welche die mpMRT beinhalten, die Überdiagnosen ohne eine Verschlechterung bei der Mortalität reduzieren lassen, wurden vor kurzem 2 neue Screening-RCTs gestartet [39,40]. deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 erwartet werden können. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die mpMRT ein teures und aufwendiges Verfahren ist, welches in Deutschland – zumindest aktuell – nicht flächendeckend zur Verfügung steht.

Eine weitere Strategie zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen greift nach erfolgter Prostatakarzinomdiagnose und besteht darin, die Übertherapien zu verringern, indem Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko statt mit einer lokalen, kurativ intendierten Therapie mit einer beobachtenden Strategie behandelt werden. Dahinter steht die gleiche Annahme wie beim Unterlassen einer Biopsie bei unauffälligem mpMRT-Befund, nämlich dass vornehmlich Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko³ überdiagnostiziert sind. So wird empfohlen, mit diesen Männern nicht nur lokale, kurativ intendierte Therapien (z. B. die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie), sondern auch die Konzepte des Watchful Waiting (bei einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren) bzw. der aktiven Überwachung (bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren) zu erörtern. Diese Empfehlungen können jedoch nur dann zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen beitragen, wenn sie sowohl von den Ärzten umgesetzt als auch von den Patienten angenommen werden. Dazu hält die aktuelle S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des

_

 $^{^3}$ PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Tumorstadium \leq T2a, Gleason-Score ≤ 6 , Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10 bis 12 Stanzen, ≤ 50 % Tumor pro Stanze

PSA-Screening

02.06.2020

Prostatakarzinoms fest, dass die aktive Überwachung beratungs- und betreuungsintensiv ist und dass vermutet werden kann, dass diese für die Patienten häufig schwierig ist [2]. In der ProtecT-Studie entschieden sich etwa 10 % der Männer aus der Gruppe mit aktiver Überwachung innerhalb der ersten 9 Monate nach Randomisierung stattdessen für eine lokale Therapie, was bestätigt, dass dieses Behandlungskonzept nicht von allen Patienten angenommen wird [41]. In den USA stieg der Anteil der Prostatakarzinompatienten, die mittels einer beobachtenden Strategie (aktive Überwachung oder Watchful Waiting) behandelt wurden, an den Personen mit einer Eignung für eine aktive Überwachung⁴ zwischen 2010 und 2014 von etwa 30 % auf etwa 60 % an [42]. Unklar ist jedoch, wie lange diese Männer die beobachtende Strategie beibehielten und ob sowie aus welchen Gründen diese abgebrochen wurde. In der ProtecT-Studie wechselten etwa 50 % der Männer aus der Gruppe mit aktiver Überwachung, die zunächst tatsächlich mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, innerhalb eines Zeitraums von etwa 10 Jahren zu einer lokalen Therapie. Auch hier ist unklar, aus welchen Gründen die aktive Überwachung abgebrochen wurde. Die Angaben zur Anzahl der Männer mit einer Progression des Prostatakarzinoms im Vergleich zur Anzahl der Therapiewechsler lassen vermuten, dass ein großer Teil der Patienten aus anderen als klinischen Gründen zu einer lokalen Therapie wechselte [41]. In Deutschland liegt der Anteil entsprechend geeigneter Prostatakarzinompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, immer noch auf einem steigerungsfähigen Niveau. Dieser stieg zwischen 2013 und 2017 von etwa 16 % auf etwa 27 % an [23].

_

 $^{^4}$ PSA <10 ng/ml, Tumorstadium \leq T2a, Gleason-Score ≤6 und positive Biopsiestanzen <33~%

6 Fazit

Bezüglich der Gesamtmortalität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ergab sich auf Basis der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für die andere Subgruppe ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Aufgrund des häufigen opportunistischen Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test in den Kontrollgruppen (sprich: der hohen Kontamination) der 2 größten Studien der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Bezüglich des Endpunkts Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie der Konsequenzen der falsch-negativen Screeningbefunde ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten). Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet den überdiagnostizierten Männern (Männern mit einem Prostatakarzinom, das keiner Behandlung bedarf) sowie den Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund (Männern ohne Prostatakarzinom). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplikationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.04.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Prostatakrebsscreenings mittels PSA-Test beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.05.2019 wurde am 24.05.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.06.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 20.12.2019, wurde am 06.01.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.02.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 27.02.2020 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel "Kommentare" des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument "Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht" zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

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

 Spezifizierung des Abschnitts A2.4.3: Lag für Studien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, so wurde auf die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse verzichtet, weil sich das

- endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse überträgt. Dennoch wurde auch für diese Studien überprüft, ob die Ergebnisse der Endpunkte verwertbar waren.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.4.6: Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn nach der Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren jeder Subgruppe mehr als 1 Studie zugeordnet werden konnte.
- Bestimmung von Überdiagnosen: Die Anzahl der Diagnosen des Prostatakarzinoms wurde jeweils für den längsten Beobachtungszeitraum ab der Randomisierung zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen. Mithilfe der Differenz wurde geschätzt, zu wie viel zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms das PSA-Screening führt. Ein Teil dieser zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms sind Überdiagnosen. Die zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms (zum Ende der Nachbeobachtung) wurden in Beziehung gesetzt zur Anzahl der eingeschlossenen Männer der Screeninggruppe.
- Berechnung der absoluten Angaben: Zur Berechnung der absoluten Effekte wurde der Inzidenzdichtequotient aus der Metaanalyse auf das mediane Risiko in der Kontrollgruppe (Basisrisiko) angewendet.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

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

- Ergänzung in Abschnitt 4.5.2: "Die Ergebnisse der PLCO und ERSPC Finnland weisen unter den Studien die größten numerischen Effekte auf. Die Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers dieser Subgruppe unter Nichtberücksichtigung der Studien PLCO und ERSPC Finnland führt zu keinem anderen Ergebnis."
- Ergänzung in Kapitel 5: Einordnung der Modellierung der zusätzlichen Therapieschäden im Kontext des Anteils der Prostatakarzinompatienten, die in Deutschland mittels einer beobachtenden Strategie (vornehmlich aktive Überwachung) behandelt werden
- Ergänzung in Kapitel 5: Ergänzung von Beispielen für eine Belastung durch ein metastasiertes Prostatakarzinom
- Überarbeitung des Kapitels 5: Überarbeitung des Absatzes zur Umsetzung des Prostatakarzinomscreenings bezüglich der Einschätzung, wie häufig Männer ergebnisoffen zum Thema Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test beraten werden, um sich ausreichend informiert dafür oder dagegen entscheiden zu können
- Korrektur im Abschnitt A3.1.2.1: Anpassung des Flowcharts in Abbildung 1 infolge eines Dublettenabgleichs zwischen der fokussierten Informationsbeschaffung und der Recherche in bibliografischen Datenbanken (die eingeschlossene Publikation Lundgren 2018 sowie die ausgeschlossene Publikation Martin 2018 wurden über beide Quellen der Informationsbeschaffung identifiziert) sowie entsprechende Korrekturen der Abschnitte A6.2 und A6.3

- Korrektur im Abschnitt A3.1.3: Einschluss der Publikation der ERSPC Spanien Lujan 2014 und Ergänzung dieser Publikation in der Tabelle 11 sowie Ergänzung der Publikationen Ciatto 2003 und Buzzoni 2015 in der Tabelle 11
- Korrektur im Abschnitt A3.3.6.1: Korrektur des 95 %-KI für das Überdiagnoserisiko der Stockholm-Studie in Tabelle 21
- Verschiebung der Inhalte des Abschnitt A4.2 aus dem Vorbericht in das Kapitel 5 sowie Ergänzung dieser Inhalte durch eine ausführlichere Beschreibung von Maßnahmen zur Verringerung von Screeningschäden, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens genannt wurden
- Korrekturen der Abschnitte A6.2 und A6.3: Löschung der Publikation Martin 2018 im Abschnitt A6.3 (Dublettenabgleich) sowie Verschiebung der Publikation Sandblom 2004 von Abschnitt A6.2 nach Abschnitt A6.3
- Auf eine Nachrecherche wurde verzichtet, da keine neuen relevanten Studien für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu erwarten sind.

Abschlussbericht 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht 1.0

 Korrektur in Abschnitt A3.1.2.1: in Abbildung 1 wurde die Anzahl der relevanten Studien von 11 auf 10 korrigiert

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [43] erstellt.

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

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Männern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein Screening mittels PSA-Test auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Die Behandlung eines Prostatakarzinoms muss in beiden Studienarmen vergleichbar sein, das heißt, vergleichbare Patienten (z. B. gleiches Stadium bzw. gleicher Tumorgrad) müssen vergleichbare Behandlungen erhalten, unabhängig davon, ob das Prostatakarzinom beim betroffenen Mann über ein Screening mittels PSA-Test oder auf anderem Weg identifiziert wurde.

Als Vergleichsintervention gilt kein Screening mittels PSA-Test.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- prostatakarzinomspezifische Mortalität,
- Auftreten metastatischer Prostatakarzinome,
- Morbidität (zum Beispiel Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien).

A2.1.4 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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einsch	Cinschlusskriterien				
E1	Männer ohne Verdacht auf Prostatakrebs (siehe auch Abschnitt A2.1.1)				
E2	Prüfintervention: Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)				
E3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)				
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert				
E5	RCTs				
E6	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch				
E7	Vollpublikation verfügbar ^a				

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [44] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [45] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Probanden diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Probanden vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Probanden vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung werden in einem 1. Schritt hochwertige und aktuelle systematische Übersichten gesucht, die der Fragestellung des Berichts entsprechen (siehe Abschnitt A2.3). Die Kriterien für den Einschluss dieser systematischen Übersichten orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Primärstudien (siehe Abschnitt A2.1) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselektion verwendeten Einschlusskriterien.

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen und hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Einsch	Einschlusskriterien			
SR1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene Männer (siehe auch Abschnitt A2.1.1)			
SR2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)			
SR3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: kein Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)			
SR4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert			
SR5	systematische Übersichten von RCTs			
SR6	Publikationszeitraum: letzte 6 Jahre			
SR7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch			
SR8	Vollpublikation verfügbar ^a			
[46] ge	ollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements enügt. A: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; PSA: prostataspezifisches			

Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht

A2.3 Informationsbeschaffung

Der Pool aus abgeschlossenen und laufenden RCTs zum PSA-Screening ist seit Jahren bekannt. Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wird in einem 1. Schritt eine fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es, eine oder ggf. mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersichten auszuwählen, deren Primärstudien extrahiert und dann selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von der verwendeten systematischen Übersicht allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen. In einem 2. Schritt erfolgt dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht oder die systematischen Übersichten abgedeckt wird.

A2.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Es erfolgt eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 6 Jahre. Zudem werden die Websites von HTA-Agenturen wie dem NICE oder der AHRQ nach systematischen Übersichten durchsucht.

A2.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung

Für die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht oder die systematischen Übersichten abgedeckt wird, werden folgende Informationsquellen herangezogen:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.3.3 Selektion relevanter Studien

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

Die im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung identifizierten systematischen Übersichten werden 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. Aus den relevanten systematischen Übersichten werden anschließend die jeweils eingeschlossenen Primärstudien extrahiert und auf ihre Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) geprüft. Die gesamte oben beschriebene Selektion erfolgt durch 1 Reviewerin bzw. 1 Reviewer.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der 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 Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

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.

A2.4 Informationsbewertung und Synthese

A2.4.1 Bewertung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien

Es werden systematische Übersichten herangezogen, die die Einschlusskriterien des Berichtes erfüllen und die eine hohe Qualität bei der Informationsbeschaffung gewährleisten. Bei mehreren gleichwertigen Übersichtsarbeiten werden die aktuellsten herangezogen.

A2.4.2 Darstellung der Einzelstudien

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

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter A2.4.4 bis A2.4.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Probanden basieren, das heißt, wenn der Anteil der Probanden, 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 Probanden zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Probanden sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

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.

A2.4.4 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [47] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (p ≥ 0,05), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [48]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis (p < 0,05), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.6).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [49] angewendet werden.

A2.4.5 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen

beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.7).

A2.4.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Probandengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. (Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.) Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter,
- Ausgestaltung des Screenings (z. B. PSA-Cut-off-Wert, Dauer des Screenings, Anzahl der Screeningrunden, Screeningintervall).

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 Probanden eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.7).

A2.4.7 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 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 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien					
		1	≥ 2				
		(mit	homogen	heterogen			
		statistisch signifikantem Effekt) Metaanalyse statistisch	gleichgerichtete Effekte ^a				
			signifikant	deutlich	mäßig	nein	
Qualitative	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	_	
Ergebnis-	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	_	
sicherheit	gering	_	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	_	_	

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

In einem 1. Schritt wurden aktuelle hochwertige systematische Übersichten in bibliografischen Datenbanken sowie auf den Websites der HTA-Agenturen des NICE und der AHRQ gesucht, aus denen Primärstudien identifiziert werden sollten.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken befinden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 29.01.2019 statt.

Von den 8 eingeschlossenen systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurden 2 systematische Übersichten als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt (siehe Tabelle 7). Die durch 1 Reviewerin durchgeführte Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser 2 systematischen Übersichten findet sich in Kapitel A7.

Aus diesen beiden systematischen Übersichten konnten 5 Primärstudien extrahiert werden, die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). 1 dieser 5 Studien, die Studie ERSPC, wurde im vorliegenden Bericht aufgrund der unterschiedlichen länderspezifischen Screeningstrategien (siehe Tabelle 14) als 8 Einzelstudien betrachtet. Somit lagen aus den systematischen Übersichten 12 Primärstudien vor. Von diesen wurden 11 Primärstudien (29 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Fenton 2018	ja [3,50]
Ilic 2018	ja [5]

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken

In einem 2. Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien für den Zeitraum, der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierten systematischen Übersichten abgedeckt war.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche fand am 20.05.2019 statt.

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

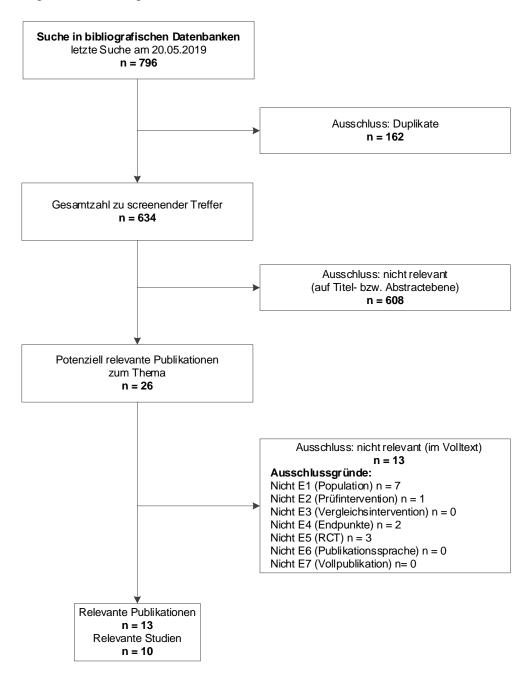


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 8):

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden		
ERSPC ^a	NTR156	Netherlands Trial Register [13]	nein		
ERSPC Schweden (Göteborg)	ISRCTN54449243, NTR156	ISRCTN Registry [51] Netherlands Trial Register [13]	nein		
PLCO	NCT00002540	ClinicalTrials.gov [52]	ja [53]		
a: Für alle ERSPC-Studien wurde ein gemeinsamer Studienregistereintrag angelegt.					

In den Studienregistern wurden 2 laufende Studien (siehe Abschnitt A3.1.4) und keine abgebrochenen oder abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.3. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 20.05.2019 statt.

A3.1.2.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.3.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

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

A3.1.2.3.2 Anhörung

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

A3.1.2.3.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 9). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ERSPC gesamt	■ Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome	ja	 Anteil der Männer mit einem Prostatakarzinom, bei denen die Metastasen mittels Bildgebung nachgewiesen wurden
ERSPC Frankreich	 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität 	ja	Ergebnisse werden in Kürze publiziert
ERSPC Niederlande	■ Subgruppenanalyse nach Anzahl der geplanten Screeningrunden ^a (bis zu 3 Screeningrunden versus mehr als 3 Screeningrunden) zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität	ja	■ Dazu sind eigene Analysen geplant.
ERSPC Schweden	 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome 	nein	-
ERSPC Italien und ERSPC Schweiz	Anzahl der geplanten Screeningrunden	nein	-

a: Die Anzahl der Screeningrunden sank mit steigendem Eintrittsalter der Teilnehmer, da ein maximales Screeningalter nahe dem oberen Eintrittsalter festgelegt war.

A3.1.2.3.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten (Tabelle 10):

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
ERSPC-Studien	de Koning 2002 [54]
ERSPC Niederlande	Roobol 2009 [55], Roobol 2003 [56]
Stockholm	Kjellman 2009 [57]

Die Publikation de Koning 2002 [54] wurde über die ERSPC-Publikation Schröder 2009 [58] identifiziert, aus der hervorging, dass es ursprünglich auch eine portugiesische ERSPC-Studie gab. Die Publikation Roobol 2009 [55] wurde über die Referenzliste der Publikation zur ERSPC Niederlande Kilpeläinen 2011 [59] und die Publikation Roobol 2003 [56] über die Referenzliste der Publikation zur ERSPC Niederlande Roobol 2013 [60] identifiziert. Die Publikation Kjellman 2009 [57] zur relevanten Studie Stockholm wurde über die Referenzliste der Stockholm-Publikation Lundgren 2018 [15] identifiziert.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 11 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern		
ERSPC Belgien	ja [6,18,54,58,59,61-65]	ja [13] / nein		
ERSPC Finnland	ja [6,18,21,54,58,59,61-75]			
ERSPC Frankreicha	ja [6,18,58,62,64,65,75]			
ERSPC Italien	ja [6,18,54,58,59,61-65,75]			
ERSPC Niederlande	ja [6,18,21,54-56,58-65,75-77]			
ERSPC Schweden	ja [6,18,21,54,58,59,61-65,78-80]	ja [51] / nein		
ERSPC Schweiz	ja [6,18,21,54,58,61-65]	ja [13] / nein		
ERSPC Spanien	ja [6,18,54,58,61-65,75,81]			
PLCO	ja [16,17,82-92]	ja [52] / ja [53]		
Quebec ^a	ja [14]	nein / nein		
Stockholm	ja [15,57]	nein / nein		
a: in der Nutzenbewertu	ng nicht berücksichtigt			

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Für die abgebrochene portugiesische ERSPC-Studie wurde keine Autorenanfrage gestellt, da die Anzahl der randomisierten Personen in dieser Studie (ohne publizierte Daten) im Vergleich zur Anzahl der randomisierten Personen aus den eingeschlossenen Studien insgesamt (mit publizierten Daten) sehr gering war (2111 versus ca. 416 000). Für die beiden anderen laufenden Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt, da mit Ergebnissen erst in mehreren Jahren gerechnet werden kann. In beiden laufenden Studien besteht der Screeningtest aus einer Kombination aus einem PSA-Test und einer multiparametrischen Magnetresonanztomografie (sowie weiteren Screeningtests). Es soll geprüft werden, ob mithilfe dieser Screeningtests die Überdiagnosen bei Beibehaltung des Mortalitätseffekts reduziert werden können. Während in der Studie ProScreen eine Screeninggruppe mit einer Kontrollgruppe ohne Screening verglichen werden soll, ist die Studie GÖTEBORG 2 als 4-armige Studie angelegt, in der neben dem Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Screening 3 verschiedene Screeningstrategien miteinander verglichen werden sollen.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Screeningtests	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
ERSPC Portugal	Vollpublikation, de Koning 2002 ^a [54]	RCT	PSA, DRU	2111 ^b	abgebrochen
GÖTEBORG 2	Studienregistereintrag, ISRCTN94604465 [40]	RCT, 4-armig	PSA, mpMRT	40 000	laufend (2040)
ProScreen	Studienregistereintrag, NCT03423303 [39]	RCT, 2-armig	PSA, mpMRT, 4k-Score ^c	11 056	laufend (2028)

a: identifiziert über die ERSPC-Publikation Schröder 2009 [58], aus der hervorging, dass es ursprünglich auch eine portugiesische ERSPC-Studie gab

DRU: digital-rektale Untersuchung; mpMRT: multiparametrische Magnetresonanztomografie;

PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Personenzahl (randomisiert) N	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Nachbeobachtung ab Randomisierung	Relevante Endpunkte ^a				
Einverständ	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Randomisierung							
ERSPC Finnland	80 379	Finnland, 1996 bis 1999	median 16 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Gesamtmortalität, Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome				
ERSPC Frankreich	84 512 ^b	Frankreich, 2000 bis 2005	k. A.	primär: - ^c				
ERSPC Italien	14 971	Italien, 1996 bis 2000	median 15 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität				
ERSPC Schweden	19 911	Schweden, 1994 ^d	18 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Gesamtmortalität, Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome				

(Fortsetzung)

b: eingeschlossene Personen

c: Score aus 4 verschiedenen Kallikreinen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Personenzahl (randomisiert) N	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Nachbeobachtung ab Randomisierung	Relevante Endpunkte ^a			
Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Randomisierung							
Quebec	46 486	Kanada, 1988 ^e	11 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität			
Stockholm	26 602	Schweden, 1988 ^f	20 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Gesamtmortalität			
Einverständ	niserklärung zur S	Studienteilnahme vor Ran	domisierung				
ERSPC Belgien	10 359	Belgien, 1991 bis 2003	median 16 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität			
ERSPC Niederlande	42 368	Niederlande, 1993 bis 2000	median 16 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome			
ERSPC Schweiz	10 309	Schweiz, 1998 bis 2003	median 13 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome			
ERSPC Spanien	3702	Spanien, 1996 bis 1999	median 16 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität			
PLCO	76 683	USA, 1993 bis 2001	median 17 Jahre	primär: prostatakarzinom- spezifische Mortalität sekundär: Gesamtmortalität			

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.

b: eigene Berechnung

c: Außer zu Diagnosen von Prostatakarzinomen (notwendig zur Berechnung der Überdiagnosen) wurden von dieser Studie noch keine Daten veröffentlicht.

d: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 31.12.1994.

e: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 15.11.1988.

f: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 01.04.1988.

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierte Personen

Tabelle 14: Screeningstrategie

Studie						
Studie	Screeningtests	Indikation für weiterführende Tests (einschließlich Prostatabiopsie)	Anzahl PSA- Screeningrunden	Abstand zwischen den PSA-Screeningrunden in Jahren	Art der Prostatabiopsie (Zugang, Anzahl Gewebe- zylinder)	Maximales Screening- alter in Jahren
ERSPC Belgien	PSA, DRU, TRUS ^a	≥ 3 ng/ml ^b	1 bis 3 ^c	4 ^d	transrektal, 6	74
ERSPC Finnland	PSA, DRU ^e	≥ 4 ng/ml oder 3,0 bis 3,9 ng/ml plus freies PSA < 16 %°	2 bis 3 ^c	4	transrektal, 10–12	71
ERSPC Frankreich	PSA	≥ 3 ng/ml	2	2	transrektal, 6	k. A.
ERSPC Italien	PSA, DRU, TRUS	≥ 4 ng/ml oder 2,5 bis 3,9 ng/ml plus auffällige DRU oder auffälliger TRUS	k. A. ^c	4	transperineal, 6	71
ERSPC Niederlande	PSA, DRU, TRUS ^f	≥ 3 ng/ml ^g	1 bis 5 ^c	4	transrektal, 6	74
ERSPC Schweden	PSA	PSA ≥ 2,9 ng/ml ^h	3 bis 10 ^c	2	transrektal, 6	67 bis 71
ERSPC Schweiz	PSA	≥ 3 ng/ml	k. A.	4	transrektal, 6	75
ERSPC Spanien	PSA	≥ 3 ng/ml	1 bis 3 ^c	4	transrektal, 6	k. A.
PLCO	PSA, DRU ⁱ	≥ 4 ng/ml oder auffällige DRU	6 ^j	1	k. A.	k. A.
Quebec	PSA, DRU	PSA ≥ 3 ng/ml oder auffällige DRU und anschließend auffälliger TRUS	k. A.	1	transrektal, 6	k. A.
Stockholm	PSA, DRU, TRUS	auffällige DRU oder auffälliger TRUS oder PSA ≥ 10 ng/ml	1	-	transrektal, 4	70

- a: DRU bis zur 2. Screeningrunde, TRUS in der 1. Screeningrunde
- b: 1992–1994 ≥ 10 ng/ml, 1995–1998 ≥ 4 ng/ml, ab 1999 ≥ 3 ng/ml; in der 1. Screeningrunde zusätzlich auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS, in der 2. Screeningrunde zusätzlich auffällige DRU
- c: Die Anzahl der Screeningrunden sank mit steigendem Eintrittsalter der Teilnehmer, da ein maximales Screeningalter nahe dem oberen Eintrittsalter festgelegt war.
- d: Der Abstand zwischen der 1. und 2. Screeningrunde betrug 7 Jahre.
- e: bis 1998 DRU
- f: bis Januar 1996 auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS
- g: bis April 1997 ≥ 4 ng/ml, bis Januar 1996 auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS
- h: $1995-1998 \ge 3,4 \text{ ng/ml}$, $1999-2004 \ge 2,9 \text{ ng/ml}$, ab $2005 \ge 2,5 \text{ ng/ml}$
- i: Die Intervention bestand nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening, sondern umfasste zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs.
- j: bei Männern, die vor Mai 1994 randomisiert wurden, 4 jährliche PSA-Screeningrunden (T0–T3) und bei Männern, die zwischen Juni 1994 und Mai 1995 randomisiert wurden, 5 PSA-Screeningrunden (T0–T3 und T5)
- DRU: digital-rektale Untersuchung; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall

PSA-Screening

02.06.2020

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Männer in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ERSPC Belgien	Alter: 55 bis 74 Jahre	• früheres oder aktuell vorliegendes
ERSPC Finnland	■ Alter: 55 bis 67 Jahre	Prostatakarzinom
ERSPC Frankreich	k. A.	_
ERSPC Italien	Alter: 55 bis 71 Jahre	_
ERSPC Niederlande	Alter: 54 bis 74 Jahre	_
ERSPC Schweden	Alter: 50 bis 64 Jahre	_
ERSPC Schweiz	k. A.	_
ERSPC Spanien	Alter: 50 bis 70 Jahre	_
PLCO	Alter: 55 bis 74 Jahre	 früheres oder aktuell vorliegendes Prostatakarzinom, kolorektales Karzinom oder Lungenkarzinom
		 mehr als 1 PSA-Test innerhalb der letzten 3 Jahre^a
Quebec	Alter: 45 bis 80 Jahre	• früheres oder aktuell vorliegendes Prostatakarzinom
Stockholm • Alter: 55 bis 70 Jahre		• früheres oder aktuell vorliegendes Prostatakarzinom
a: ab 1995		
k. A.: keine Angabe;	PSA: prostataspezifisches Antigen	

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter		PSA-Tests		Biopsi	en
Gruppe		[Jahre] MW (SD)	PSA- Testrate ^a %	Anzahl PSA- Tests pro Screening- teilnehmer MW (SD)	PSA- Testrate vor Studien- beginn %	Anzahl Männer mit mindestens 1 Biopsie ^b n	Biopsie- rate ^{b, c} %
ERSPC Belgien		64,1 (k. A.)			k. A.		
Screening	5188	k. A.	90	1,6	k. A.	684	75
Vergleich	5171	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Finnland		58,7 (k. A.)			k. A.		
Screening	31 970	58,7 (k. A.)	74^{d}	2,2	k. A.	4336	94
Vergleich	48 409	58,7 (k. A.)	68 ^d	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Frankreich		k. A. ^e			k. A.		
Screening	42 447	k. A.	$28^{\rm f}$	$1,1^{\mathrm{f}}$	k. A.	k. A.	$36^{\rm f}$
Vergleich	42 065	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Italien		62,0 (k. A.)			k. A.		
Screening	7497	k. A.	79	2,2	k. A.	741	70
Vergleich	7474	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter		PSA-Tests		Biopsi	ien
Gruppe		[Jahre] MW (SD)	PSA- Testrate ^a	Anzahl PSA- Tests pro Screening- teilnehmer MW (SD)	PSA- Testrate vor Studien- beginn %	Anzahl Männer mit mindestens 1 Biopsie ^b n	Biopsie- rate ^{b, c} %
ERSPC Niederlande		63,2 (k. A.)			k. A.		
Screening	21 206	k. A.	94	$2,2^{g}$	k. A.	6187	91
Vergleich	21 162	k. A.	k. A.h	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Schweden		56,4 (k. A.)			k. A.		
Screening	9957	k. A.	76	4,1	k. A.	1430	93
Vergleich	9954	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Schweiz		61,0 (k. A.)			k. A.		
Screening	5158	k. A.	97	2,5	k. A.	1494	86
Vergleich	5151	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ERSPC Spanien		56,6 (k. A.)			k. A.		
Screening	1840	k. A.	100	1,8	k. A.	244	75
Vergleich	1862	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
PLCO		62,7 (5,3)			k. A.		
Screening	38 340	62,7 (5,3)	94	5,0	49,3	k. A.	k. A.
Vergleich	38 343	62,7 (5,3)	86 ⁱ	$2,7^{i}$	50.8^{i}	k. A.	k. A.
Quebec		k. A.			k. A.		
Screening	31 133	k. A.	24	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	15 353	k. A.	7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Stockholm					k. A.		
Screening	2400	62,4 [54,1; 70,2] ^j	74	< 1	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	25 081	62,3 [54,3; 70,2] ^j	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Teilnahme an mindestens 1 PSA-Screeningrunde (Screeninggruppe) beziehungsweise mindestens 1 PSA-Test im Studienverlauf (Kontrollgruppe)

b: Die Angaben für die ERSPC-Studien beziehen sich ausschließlich auf die 55- bis 69-jährigen Männer.

c: Anteil der Männer mit einem positiven Screeningbefund, die biopsiert wurden

d: 74 % der Männer der Screeninggruppe erhielten mindestens 1 PSA-Test gemäß der Screeningstrategie. Weitere 12 % der Männer der Screeninggruppe erhielten nur einen opportunistischen PSA-Test; diese Angabe und der Wert der Kontrollgruppe basieren auf einer Auswertung regionaler Labordatenbanken.

e: französisches Studienzentrum Hérault: median 62,6 Jahre; französisches Studienzentrum Tarn: median 61,7 Jahre

f: eigene Berechnung

g: Screening zum Zeitpunkt der aktuellsten Auswertung noch nicht für alle Screeningteilnehmer abgeschlossen

h: 31 % in der Altersgruppe der 55- bis 69-jährigen Männer innerhalb der ersten 2 bis 4 Screeningrunden

i: laut Selbstauskunft der Studienteilnehmer

j: [Minimum; Maximum]

k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Männer; n: Anzahl Männer mit Ereignis; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Studien wurde als hoch eingeschätzt und übertrug sich direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	ır 12	_	Verbli	ndung	_	به	S	
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung ^a	Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial ^b	
ERSPC Belgien	ja	unklar	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Finnland	ja	unklar ^d	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Italien	ja	unklar ^d	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Niederlande	ja	unklar	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Schweden	ja	unklar ^d	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Schweiz	ja	unklar	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
ERSPC Spanien	ja	unklar	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch	
PLCO	ja	unklar	nein	nein	ja	neine	hoch	
Stockholm	unklar	unklar ^d	nein	nein	ja	neinf	hoch	

a: keine Angaben zum Vorgehen der Verdeckung der Gruppenzuteilung

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen verwertbare Ergebnisse aus 8 der 9 berücksichtigten Studien vor (siehe Tabelle 18). Dabei lag bei den meisten ERSPC-Studien ausschließlich eine gemeinsame Analyse vor (7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien). Ausschließlich für die ERSPC-Studie Finnland und die ERSPC-Studie Schweden wurden separate Analysen berichtet.

b: Da ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Daher wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.

c: fehlende / diskrepante Angaben zur statistischen Methodik bei Fehlen einer Designpublikation / eines Studienprotokolls

d: Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Randomisierung

e: Die Intervention bestand nicht allein aus dem Screening auf Prostatakarzinome, sondern auch aus dem Screening auf kolorektale Karzinome und Lungenkarzinome. Eine Beeinflussung des Prostatakarzinomscreenings durch die beiden anderen Screenings kann nicht ausgeschlossen werden.

f: diskrepante Angaben zur Anzahl der Männer in der Screening- und Kontrollgruppe sowohl innerhalb von als auch zwischen den Publikationen

Abschlussbericht S19-01 Version 1.1

PSA-Screening 02.06.2020

Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie			Screen	ning				Vergl	eich		Intervention vs. Vergleich		
(Altersgruppe;	N	I	Männe	r mit Ereign	issen	N		Männe	r mit Ereign	issen			
medianes Follow-up in Jahren)		n	%	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre		n	%	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
ERSPC													
gesamt ^a (50–74; 16)	82 816	24 041	29,0	1 115 179	21,56	99 183	29 002	29,2	1 336 046	21,71	0,99 ^b	[0,98; 1,01] ^b	0,460 ^b
gesamt ^a (55–69; 16)	72 890	20 352	27,9	985 382	20,65	89 351	25 365	28,4	1 207 411	21,01	0,99 ^b	[0,97; 1,01] ^b	0,338 ^b
Finnland (55–67; k. A.°)	31 867	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	48 282	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,00 ^d	[0,97; 1,02] ^d	k. A.
Schweden (50–64; k. A. ^e)	9950	2844	28,6	k. A.	18,3	9949	2857	28,7	k. A.	18,4	0,99 ^b	[0,94; 1,05] ^b	k. A.
Stockholm													
(55–70; k. A. ^f)	2400	1420	59,2	k. A.	k. A.	25 081 ^g	14 703	58,6	k. A.	k. A.	1,01 ^b	[0,95; 1,06] ^b	k. A.

a: Gesamtauswertung patientenindividueller Daten der 7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien

IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer

b: Poisson-Regression

c: Spannweite: 14 bis 17 Jahre

d: Hazard Ratio mit zugehörigen 95 %-KIs aus einer Cox-Regression (mit zeitabhängigen Kovariablen und Altersadjustierung)

e: Follow-up ab Randomisierung: 18 Jahre

f: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre)

g: eigene Berechnung

PSA-Screening 02.06.2020

Metaanalysen

Screening vs. kein Screening Gesamtmortalität

Gesammonaman

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	ogarithmierter Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
ERSPC gesamt (50-74) Stockholm	-0.01 0.01	0.01 0.03	-	93.0 7.0	0.99 1.01	[0.98, 1.01] [0.96, 1.07]
Heterogenität: Q=0.48, df=	=1, p=0.490, l²=0%		0.80 0.90 1.00 1.10 Screening besser kein Screening b	1.25 pesser		

Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse der gesamten ERSPC [7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien] sowie der Stockholm-Studie); eine Effektschätzung erfolgte nicht, da das 95 %-Konfidenzintervall breiter ist als die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien

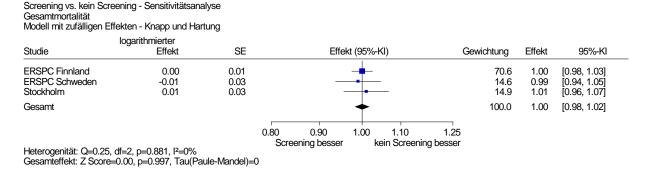


Abbildung 3: Gesamtmortalität (Metaanalyse von 2 ERSPC-Studien sowie der Stockholm-Studie)

A3.3.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

Für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität lagen aus 9 berücksichtigten Studien verwertbare Ergebnisse vor. Die vorliegenden Analysen der ERSPC-Studien in Tabelle 19 beschränkten sich bis auf die ERSPC-Studie Schweden auf die vordefinierte Hauptaltersgruppe (55 bis 69 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung). Zusätzlich enthält die Tabelle die Ergebnisse der Gesamtauswertung patientenindividueller Daten der 7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien, die zur Ermittlung des Basisrisikos verwendet wurden, um die absoluten Effekte zu berechnen.

Abschlussbericht S19-01 Version 1.1

PSA-Screening 02.06.2020

Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

Studie			Screen	ning				Vergl	eich		Intervention vs. Vergleich		
(Altersgruppe;	N		Männe	r mit Ereign	nissen	N		Männe	r mit Ereign	issen			
medianes Follow-up in Jahren)		n	% a	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre		n	% a	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
ERSPC													
gesamt ^b (50–74; 16)	82 816	615	0,7	1 115 179	0,55	99 183	891	0,9	1 336 046	0,67	0,82°	[0,74; 0,91] ^c	< 0,001°
gesamt ^b (55–69; 16)	72 890	520	0,7	985 382	0,53	89 351	793	0,9	1 207 411	0,66	0,80°	[0,72; 0,89]°	< 0,001°
Belgien (55–69; 16)	4307	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4255	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,78	[0,44; 1,34]	0,364
Finnland (55–67; 16)	31 970	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	48 409	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,91	[0,77; 1,06]	0,210
Italien (55–69; 15)	7265	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7250	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,99	[0,66; 1,49]	0,958
Niederlande (55–69; 16)	17 443	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	17 390	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,67	[0,53; 0,85]	0,001
Schweden (50–64; 16)	9950	79	0,8	155 374	0,51	9949	122	1,2	155 245	0,79	0,65	[0,49; 0,87]	0,003
Schweiz (55–69; 13)	4948	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4955	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,84	[0,47; 1,50]	0,556
Spanien (55–69; 16)	1056	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1141	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,65	[0,13; 2,63]	0,550
PLCO													
gesamt (55–74; 17)	38 340	333	0,9	k. A.	0,55	38 343	352	0,9	k. A.	0,59	0,93	[0,81; 1,08]	0,38

(Fortsetzung)

Abschlussbericht S19-01 Version 1.1

PSA-Screening 02.06.2020

Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität (Fortsetzung)

Studie		Screening				Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
(Altersgruppe;	N		Männe	r mit Ereign	issen	N	Männer mit Ereignissen		länner mit Ereignissen				
medianes Follow-up in Jahren)		n	% a	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre		n	% a	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre	IDR	[95 %-KI]	p-Wert
Stockholm													
gesamt (55–70; k. A. ^d)	2400	86	3,6	k. A.	k. A.	25 081e	857	3,4	k. A.	k. A.	1,05°	[0,83; 1,27] ^c	k. A.

a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.

IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer

b: Gesamtauswertung patientenindividueller Daten der ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien

c: Poisson-Regression

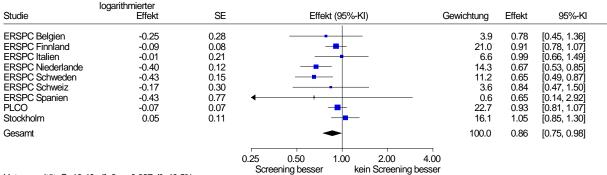
d: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre)

e: eigene Berechnung

PSA-Screening 02.06.2020

Metaanalyse

Screening vs. kein Screening Prostatakarzinomspezifische Mortalität Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: Q=13.46, df=8, p=0.097, l²=40.5% Gesamteffekt: Z Score=-2.57, p=0.033, Tau(Paule-Mandel)=0.101

Abbildung 4: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse)

Subgruppenanalysen

Screening vs. kein Screening Prostatakarzinomspezifische Mortalität stratifiziert nach PSA-Cut-off-Wert

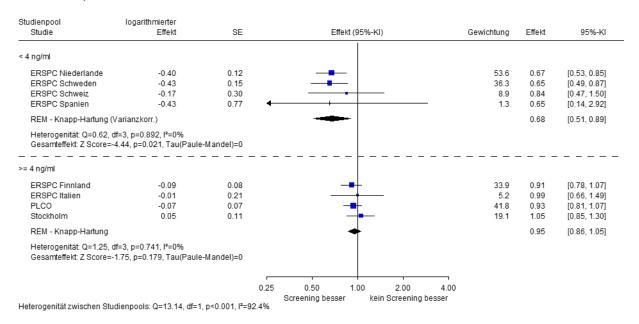


Abbildung 5: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Subgruppenanalyse nach PSA-Cut-off-Wert)

A3.3.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

Für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome lagen verwertbare Ergebnisse aus 4 der 9 berücksichtigten Studien vor. Der Nachweis von Metastasen erfolgte mittels bildgebender Verfahren oder PSA-Test (PSA > 100 ng/ml). Eine Autorenanfrage ergab, dass die gemeinsame Analyse der 4 ERSPC-Studien mit verwertbaren Ergebnissen bei mehr als

80 % der Ereignisse auf dem Nachweis mittels bildgebender Verfahren beruhte. Die vorliegenden Analysen der ERSPC-Studien in Tabelle 20 beschränkten sich auf die vordefinierte Hauptaltersgruppe (55 bis 69 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome nach median 12 Jahren

Studie (Alter in Jahren)	er in Jahren)			h	In	terventic Vergleic			
	N		ner mit gnissen	N	Männer mit Ereignissen			%-KI]	ert
		n	% ^a		n	% a	IDR	6 S 6 %	9W-d
ERSPC Finnland ^b (55–67)	7978	36	0,5	12 247	96	0,8	0,57°	k. A.	0,004°
ERSPC Niederlande (55–69)	17 443	132	0,8	17 390	184	1,1	0,71°	k. A.	0,003°
ERSPC Schweden (55–64)	5901	71	1,2	5951	107	1,8	$0,67^{c}$	k. A.	$0,008^{c}$
ERSPC Schweiz (55–69)	4948	17	0,3	4955	23	0,5	0,73°	k. A.	0,334°

a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.

IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis;

Metaanalysen

Screening vs. kein Screening Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

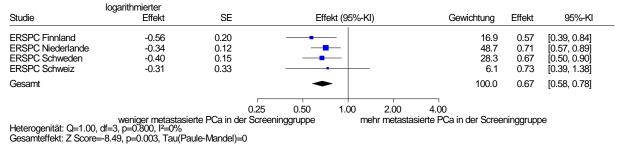


Abbildung 6: Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome (Metaanalyse)

A3.3.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden (verwertbare) Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

A3.3.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

b: ausschließlich für das finnische Studienzentrum Tampere (25 % aller Männer der ERSPC-Studie Finnland)

c: Poisson-Regression

N: Anzahl ausgewerteter Männer

A3.3.6 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien)

A3.3.6.1 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die eingeschlossenen Studien – mit Ausnahme der Studien PLCO und Stockholm – berichteten keine Ergebnisse zur Anzahl der Prostatakarzinome, die während der Screeningphase detektiert wurden. Daher werden die zusätzlichen Prostatakarzinomdiagnosen ausschließlich in Beziehung gesetzt zur Anzahl der eingeschlossenen Männer der Screeninggruppe.

Die eingeschlossenen Studien berichteten keine Ergebnisse zur Art und Anzahl der durchgeführten Therapien des Prostatakarzinoms.

Einschätzung der Ergebnissicherheit des Überdiagnoserisikos

Überdiagnoserisiken lassen sich mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit aus adäquaten RCTs ableiten, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Der Interventionsgruppe wird eine Screeningstrategie (Früherkennungsmaßnahme und ggf. Behandlung) über einen bestimmten festgelegten Zeitraum (Screeningphase, Periode 1) angeboten.
- In der parallel beobachteten Kontrollgruppe wird diese Screeningstrategie nicht angeboten (Periode 1).
- Beide Gruppen werden nach Periode 1 ohne weitere Früherkennungsmaßnahmen für eine ausreichende Dauer nachbeobachtet (Periode 2, Follow-up). Aufgrund der langen Lead Time nicht aggressiver Prostatakarzinome ist eine Nachbeobachtung von etwa 15 bis 20 Jahren erforderlich [93].

Alle berücksichtigten Studien erfüllen die ersten beiden Kriterien. Die Dauer der Nachbeobachtung dagegen wird – mit Ausnahme der Stockholm-Studie – als unzureichend eingeschätzt. Zwar betrug die Nachbeobachtung ab Randomisierung fast aller Studien median 16 Jahre, jedoch variierte die Nachbeobachtung nach Periode 1 (ab Ende der Screeningphase in der Screeninggruppe) zwischen 0 (ERSPC Niederlande) und etwa 10 Jahre (PLCO). Die zu kurze Nachbeobachtung führt zu einer Überschätzung der Überdiagnosen.

Gleichzeitig wurde in mehreren Studien eine (hohe) Kontamination in der Kontrollgruppe festgestellt und auch nach Abschluss der Screeningphase in der Screeninggruppe in beiden Gruppen opportunistisch weiter gescreent. Die Kontamination in der Kontrollgruppe während Periode 1 führt zu einer Unterschätzung der Überdiagnosen. Das opportunistische Screening in beiden Gruppen während Periode 2 erschwert die Abschätzung der Überdiagnosen zusätzlich. Daher ist sowohl das Ausmaß als auch die Richtung der Verzerrung unklar.

Die Nachbeobachtung in der Stockholm-Studie ab Ende der Screeningphase betrug 20 Jahre und wird als ausreichend eingestuft. In der Stockholm-Studie ergab sich aus den Angaben von

PSA-Screening

02.06.2020

Lundgren 2018 für das längere Follow-up (20 Jahre) eine höhere Anzahl zusätzlicher Diagnosen des Prostatakarzinoms als aus den Angaben von Kjellman 2009 (15 Jahre), während in allen anderen Studien die Anzahl zusätzlicher Prostatakarzinomdiagnosen mit zunehmender Nachbeobachtung sank. Die Anzahl zusätzlicher Prostatakarzinomdiagnosen kann in einer Studie mit einem 1-maligen Screening wie der Stockholm-Studie nur dann steigen, wenn in dem Zeitraum zwischen den beiden Auswertungen in der Screeninggruppe mehr Männer opportunistisch gescreent wurden als in der Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die Männer der Screeninggruppe durch das Prostatakarzinomscreening derart für das Thema Prostatakarzinom sensibilisiert wurden, dass sie in der Folge bei geringstem oder auch ohne Verdacht den Hausarzt konsultierten. Die Männer der Kontrollgruppe der Stockholm-Studie dagegen waren zumindest zu Studienbeginn nicht über das Prostatakarzinomscreening informiert. Durch das höhere opportunistische Screening in der Screeninggruppe wird das Überdiagnoserisiko in der Stockholm-Studie mit einem 1-maligen Screening überschätzt.

Die vorliegenden Analysen der ERSPC-Studien in Tabelle 21 beschränkten sich auf die vordefinierte Hauptaltersgruppe (bis auf Schweden und Spanien: 55 bis 69 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung).

Abschlussbericht S19-01 Version 1.1

PSA-Screening 02.06.2020

Tabelle 21: Prostatakarzinomdiagnosen und Überdiagnoserisiko (nach PSA-Cut-off-Wert)

Studie (Alter in Jahren; medianes		5	Screening	9		•	ı	Überdiagnoserisik	
Follow-up in Jahren)	Ns	Ns Männer mit Ereignissen			Nc	Mä	inner mi	t Ereignissen	(S2/N _S -C2/N _C) % ^a [95 %-KI ^a]
		S2	%	Personenjahre		C2	%	Personenjahre	
Studien mit einem PSA-Cut-off-Wei	rt unterha	lb von 4 n	ıg/ml						
ERSPC Niederlande (55–69; 16)	17 443	2376	13,6ª	k. A.	17 390	1325	7,6 ^a	k. A.	6,0 [5,4; 6,6]
ERSPC Schweden (50-64; 18)	9950	1396	14,0	143 776	9949	962	9,7	149 129	4,4 [3,5; 5,3]
ERSPC Schweiz (55–69; 13)	4948	620	12,5ª	k. A.	4955	364	7,3ª	k. A.	5,2 [4,0; 6,4]
ERSPC Spanien (50–69; 16)	1056	92	8,7ª	k. A.	1141	60	5,3ª	k. A.	3,5 [1,3; 5,6]
Studien mit einem PSA-Cut-off-Wei	rt von 4 ng	/ml und l	nöher						
ERSPC Finnland (55–67; 16)	31 970	3500	10,9ª	k. A.	48 409	4546	9,4ª	k. A.	1,6 [1,1; 2,0]
ERSPC Italien (55–69; 15)	7265	560	7,7ª	k. A.	7250	452	6,2ª	k. A.	1,5 [0,6; 2,3]
PLCO (55-74; 17)	38 340	5574	14,5ª	k. A.	38 343	5287	13,8ª	k. A.	0,7 [0,3; 1,2]
Stockholm (55–70; k. A.b)	2400	292	12,2ª	k. A.	25 081	2727	10,9	k. A.	1,3 [-0,1; 2,7]
Studien mit variablem PSA-Cut-off	-Wert unte	er- und ob	erhalb v	on 4 ng/ml					
ERSPC Belgien (55–69; 16)	4307	482	11,2ª	k. A.	4255	393	9,2ª	k. A.	2,0 [0,7; 3,2]
' D 1									

a: eigene Berechnung

b: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre)

C2: Anzahl der Männer mit Prostatakarzinomdiagnosen in der Kontrollgruppe zum Follow-up-Zeitpunkt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N_C: Anzahl der Männer in der Kontrollgruppe; N_S: Anzahl der Männer in der Screeninggruppe; PSA: prostataspezifisches Antigen; S2: Anzahl der Männer mit Prostatakarzinomdiagnosen in der Screeninggruppe zum Follow-up-Zeitpunkt

A3.3.6.2 Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden

Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningteilnehmer mit einem positiven Screeningbefund und Screeningrunde

Ergebnisse zum Anteil der Screeningteilnehmer mit einem falsch-positiven Screeningbefund in den ersten 3 Screeningrunden lagen aus 5 der 9 berücksichtigten Studien vor.

Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningrunde (auffällige Screeningbefunde mit nachfolgender Biopsie ohne Bestätigung eines Prostatakarzinoms)

Studie (Altersgruppe)	Teilnehmer	Positive Test-	Falsch-positive Testergebnisse					
	N	ergebnisse n ^a	n	Pro Gruppe der Screening- teilnehmer % ^b	Pro Gruppe der Screening- teilnehmer mit positivem Screening- befund %a			
Studien mit einem PSA	-Cut-off-Wert	unterhalb von 4	ng/ml					
ERSPC Niederlande (5	5–75)							
Screeningrunde 1	19 950	4240	3225	14,6	76,1			
Screeningrunde 2	12 525	2911	2360	18,7	81,1			
Screeningrunde 3	7711	1646	1326	17,2	80,6			
ERSPC Schweden (50-	64)							
Screeningrunde 1	5855	605	463	10,6	76,5			
Screeningrunde 2	5260	512	401	8,0	78,3			
Screeningrunde 3	3375	740	579	16,5	78,2			
Studien mit einem PSA	-Cut-off-Wert	von 4 ng/ml und	höher					
ERSPC Finnland (55–6	57)							
Screeningrunde 1	20 789	1875	1332	7,0	71,0			
Screeningrunde 2	18 613	2080	1467	8,8	70,5			
Screeningrunde 3	12 739	1446	978	8,2	67,6			
ERSPC Italien (55–71)								
Screeningrunde 1	4908	466	377	7,1	80,9			
Screeningrunde 2	4499	340	267	5,9	78,5			
Screeningrunde 3	3292	179	145	4,4	81,0			
Studien mit variablem	PSA-Cut-off-V	Vert unter- und o	berhalb von	4 ng/ml				
ERSPC Belgien (55–75))							
Screeningrunde 1	4562	432	325	6,1	75,2			
Screeningrunde 2	1987	338	237	9,4	70,1			
Screeningrunde 3	718	76	62	8,5	81,6			

n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; PSA: prostataspezifisches Antigen

Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningteilnehmer nach mehreren Screeningrunden

Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden nach mehreren Screeningrunden (mindestens 3 Screeningrunden) lagen aus 6 der 9 berücksichtigten Studien vor: aus 5 ERSPC-Studien sowie der Studie PLCO.

Tabelle 23: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden im Screening

Studie (Altersgruppe)	Anzahl ausgewertete Screeningrunden	Screening- teilnehmer ^a N	Screeningteilnehmer mit mindestens 1 falsch-positiven Testergebnis n (%)						
Studien mit einem PSA-Cut-off-Wer	t unterhalb von 4 ng	g/ml							
ERSPC Niederlande (55–75)	3	19 950	5266 (26,1 ^b)						
ERSPC Schweden (50–64)	6	7510	1568 (22,3 ^b)						
Studien mit einem PSA-Cut-off-Wer	t von 4 ng/ml und h	iher							
ERSPC Finnland (55–67)	3	23 771	2934 (13,0b)						
ERSPC Italien (55–71)	3	5696	635 (10,5 ^b)						
PLCO – PSA-Test (55–74)	6	33 059 ^{c,d}	4143° (12,5°)						
PLCO – PSA-Test und DRU (55–74)	6	33 059 ^{c,d}	8080° (24,4°)						
Studien mit variablem PSA-Cut-off-Wert unter- und oberhalb von 4 ng/ml									
ERSPC Belgien (55–75)	3	4677	569 (11,0 ^b)						
M. 1 1 1 C									

a: Männer, die mindestens 1-mal am Screening teilnahmen

DRU: digital-rektale Untersuchung; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; PSA: prostataspezifisches Antigen

Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden

In 1 der 9 berücksichtigten Studien (PLCO) wurden Ergebnisse zu Komplikationen bei Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund berichtet. Aus dieser Publikation lagen keine Informationen zu der Art und Schwere der Infektionen vor.

b: altersstandardisierter Anteil unter Berücksichtigung der Gesamtstudienpopulation als Referenzgruppe c: eigene Berechnung

d: ohne Männer mit hispanoamerikanischer, spanischer, asiatischer oder indigener Abstammung

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse innerhalb von 120 Tagen nach Prostatabiopsie – Auswertung der jeweils 1. Biopsie bei Männern nach einem falschpositiven Screeningbefund

Studie	Unerwünschtes Ereignis	Männer		
		N	Ereignisse	
			n	Rate pro 1000 Screeningtests
PLCO	Komplikationen nach Biopsie	2969	67 ^{a,b}	22,6
PLCO	Infektionen	2969	23 ^a	7,7
PLCO	nicht infektiöse Komplikationen	2969	45ª	15,2

a: eigene Berechnung

A3.3.6.3 Ergebnisse zu falsch-negativen Screeningbefunden

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu falsch-negativen Screeningbefunden berichtet.

b: 2 Männer hatten sowohl 1 Infektion als auch 1 nicht infektiöse Komplikation.

n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. In Abschnitt A4.3 werden alle weiteren wesentlichen Aspekte gewürdigt.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten wurden 2 hochwertige und aktuelle systematische Übersichten [3,5,50] identifiziert, deren Ergebnisse im Wesentlichen mit denjenigen dieses Berichts übereinstimmen. Übereinstimmung besteht darin, dass sich bezüglich der Gesamtmortalität kein Unterschied zwischen den Gruppen ergibt und dass sich bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ein Effekt zugunsten des PSA-Screenings ergibt bei gleichzeitigem Vorliegen von Überdiagnosen und einer hohen Anzahl falsch-positiver Screeningbefunde. Während die Ergebnisse für die prostatakarzinomspezifische Mortalität sowie die falsch-positiven Screeningbefunde weitgehend übereinstimmen, weichen die Schätzungen der Überdiagnosen deutlich von der Schätzung dieses Berichts ab. In Ilic 2018 wird das Überdiagnoserisiko auf etwa 7 pro 1000 eingeladene Männer geschätzt, in Fenton 2018 auf etwa 32 pro 1000 eingeladene Männer und im vorliegenden Bericht dagegen auf etwa 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer. Diese unterschiedlichen Ergebnisse kommen hauptsächlich dadurch zustande, dass erstens in Ilic 2018 auch die Studie CAP [12] in die Analyse der Überdiagnosen einging, in der aufgrund einer geringen Adhärenz in der Screeninggruppe nur wenige Überdiagnosen auftraten. Zweitens wurden die ERSPC-Studien in den beiden systematischen Übersichten nicht als einzelne Studien berücksichtigt, sondern ausschließlich die gemeinsamen Auswertungen aller ERSPC-Studien herangezogen, weshalb Subgruppenanalysen wie in diesem Bericht nicht durchgeführt werden konnten. Auf Basis beider systematischer Übersichten wurde ein Shared Decision Making bei Männern empfohlen, die das PSA-Screening in Betracht ziehen, bei gleichzeitiger Ablehnung eines systematischen (organisierten) PSA-Screenings [10,94].

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Die länderspezifischen Studien der ERSPC-Studie wurden – anders als in den meisten ERSPC-Publikationen sowie fast allen systematischen Übersichten – als separate Studien betrachtet, da sie eine hohe klinische Heterogenität aufwiesen. Insbesondere hinsichtlich der Ausgestaltung des Screenings unterschieden sich die ERSPC-Studien deutlich voneinander, z. B. bezüglich des PSA-Cut-off-Werts, der Dauer des Screenings, der Anzahl der Screeningrunden sowie der Screeningintervalle. Dieses Vorgehen ermöglichte es außerdem, zu diesen potenziellen Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen durchzuführen.

A4.2.1 Fehlende Daten zu UEs und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es ist festzuhalten, dass zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorlagen. Dies dürfte an dem hohen Aufwand für die Erhebung dieser Endpunkte liegen, der durch die hohe Anzahl der Studienteilnehmer und die schwierige Erreichbarkeit der Vergleichsgruppe erklärbar ist.

A4.2.2 Ausschluss von Studien sowie Nichtberücksichtigung von Studienergebnissen

Die größte Screeningstudie, CAP [12], mit rund 400 000 ausgewerteten Männern wurde ausgeschlossen, da die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe nicht verdeckt und damit keine adäquate Randomisierung erfolgte. Im Unterschied zu den meisten anderen Studien wurde in der CAP-Studie 1-malig gescreent. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Screening- und Kontrollgruppe. Die Adhärenz in der Screeninggruppe war mit etwa 38 % so gering, dass das Ergebnis dieser Studie – unabhängig von der nicht adäquaten Randomisierung – in den Analysen nicht berücksichtigt worden wäre (siehe unten).

Die Ergebnisse von 2 Studien – Quebec und ERSPC Frankreich – wurden nicht berücksichtigt, da die Adhärenz zur Screeningintervention (operationalisiert als PSA-Testrate) in der Screeninggruppe zu gering war, um den Vergleich adäquat beurteilen zu können. Angaben zur Adhärenz lagen für alle Studien vor. Auch eine hohe Kontamination in der Kontrollgruppe nivelliert den Unterschied zwischen der Screening- und Kontrollgruppe. Von 2 Studien ist eine hohe Kontamination in der Kontrollgruppe bekannt: von der PLCO-Studie sowie der ERSPC-Studie Finnland. Von den meisten anderen Studien jedoch fehlen Informationen zur Kontamination in der Kontrollgruppe. Somit ist unklar, welche Studien aufgrund hoher Kontamination nicht berücksichtigt werden sollten. Aus diesem Grund wurde dieses Kriterium nicht herangezogen, um zu entscheiden, ob Studienergebnisse berücksichtigt werden können oder nicht. Die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der PLCO und ERSPC Finnland führt zu keinem anderen Ergebnis (siehe Abschnitt 4.5.2).

Aus 2 weiteren Studien wurden die Ergebnisse von 3 Endpunkten als nicht verwertbar eingestuft. Aus der PLCO-Studie wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität sowie Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome nicht berücksichtigt. Das Ergebnis zur Gesamtmortalität wurde nicht berücksichtigt, weil in dieser Studie die Intervention nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening bestand, sondern zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs umfasste [17]. Die jüngste Auswertung der PLCO-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention [17]. Es ist unklar, inwiefern der statistisch signifikante Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zugunsten der Intervention auf das Prostatakarzinomscreening zurückzuführen ist, insbesondere da das Darmkrebsscreening als einzige der 3 Karzinomscreeninginterventionen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der krankheitsspezifischen Mortalität zeigte. Das Ergebnis zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome wurde nicht berücksichtigt, da die Daten von mehr als 30 % der Männer mit einem Prostatakarzinom fehlten. Aus der ERSPC-Studie Finnland konnten die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht berücksichtigt werden, da aus der Zufallsstichprobe der Studienteilnehmer die Daten von mehr als 30 % der Männer fehlten.

A4.2.3 Differenzielle Behandlung

Die durch das Screening vorverlagerte Diagnose und die damit verbundene frühere Behandlung führt aufgrund der Stadienverschiebung zu einer differenziellen Behandlung. Diese ist vom

Screening intendiert. Haines et al. kritisierten mehrfach, dass darüber hinaus in den ERSPC-Studien eine differenzielle Behandlung zwischen den Gruppen vorgelegen habe bei Prostatakarzinomen gleichen Tumorstadiums und Tumorgrads [95-97]. Zwar scheint eine gemeinsame Auswertung der 7 berücksichtigten ERSPC-Studien nahezulegen, dass die Prostatakarzinompatienten der beiden Gruppen nicht in gleicher Weise gemäß ihrer Risikobzw. Stadieneinteilung behandelt wurden [61]. Jedoch ist festzuhalten, dass keine der berücksichtigten Studien so angelegt war, dass eine systematische Ungleichbehandlung erfolgte bzw. zu erwarten war. Zudem erscheint die Auswertung der ERSPC-Studien aufgrund zahlreicher fehlender Daten zur Behandlung der Prostatakarzinompatienten sowie zu potenziellen Confoundern (zum Beispiel Alter) nicht geeignet, eine differenzielle Behandlung zwischen den Gruppen nachzuweisen.

A4.2.4 Ableitung der Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Subgruppenanalyse zum PSA-Cut-off-Wert

Die Nutzen-Schaden-Abwägung wurde auf Basis der Subgruppenanalyse zum PSA-Cut-off-Wert vorgenommen, da sich für das Merkmal PSA-Cut-off-Wert ein Beleg für eine Interaktion zeigte. Es bestehen jedoch Zweifel daran, ob der in den Studien verwendete PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt. Die Zweifel ergeben sich daraus, dass die beiden größten Studien der Subgruppe mit einem PSA-Cut-off-Wert von mindestens 4 ng/ml – PLCO und ERSPC Finnland – eine hohe Kontamination in der Kontrollgruppe aufwiesen. Jedoch ergäbe sich auf Basis der Metaanalyse aller Studien eine vergleichbare Nutzen-Schaden-Abwägung, da bei dieser Betrachtung die Effekte sowohl hinsichtlich des Nutzens als auch des Schadens gleichermaßen verringert würden.

A4.2.5 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

In der Stellungnahme zum Berichtsplan wurden folgende 2 Änderungen vorgeschlagen: erstens ausschließlich Studien einzuschließen, in denen ein validierter PSA-Test verwendet wurde, und zweitens Testgütestudien einzuschließen zur Abschätzung von Schäden, die sich direkt oder indirekt aus dem Screening ergeben. Zudem wurde (ohne Änderungsvorschlag) angemerkt, dass nach einem auffälligen PSA-Test ergänzende Biomarkertests wie der Prostate Health Index (PHI) angewendet werden könnten, um Überdiagnosen zu verhindern.

Der Auftrag des G-BA zu diesem Bericht stellt keine speziellen Anforderungen an den verwendeten PSA-Test. Daher werden in den Kriterien für den Einschluss von Studien keine Qualitätskriterien für den verwendeten Screeningtest festgelegt. Weiterhin schließt der Auftrag des G-BA zu diesem Bericht Studien mit ein, in denen der Screeningtest nicht allein aus einem PSA-Test besteht, sondern zusätzlich weitere Tests beinhaltet. Sollten sich auf Basis der Ergebnisse Anzeichen dafür ergeben, dass die Technik der verwendeten PSA-Bestimmung bzw. die zusätzliche Verwendung des PHI einen Effektmodifikator darstellt, wird dies entsprechend untersucht, wie dies in Abschnitt A2.4.6 "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" beschrieben ist. Zum 2. Änderungsvorschlag: Testgütestudien ermöglichen zwar eine Abschätzung von Schäden, die sich durch falsche Screeningbefunde ergeben.

Jedoch wurden in mehreren RCTs selbst Ergebnisse zu falschen Screeningbefunden berichtet. Daher war es nicht erforderlich, zusätzlich Testgütestudien heranzuziehen.

Die vorgeschlagenen Änderungen wurden nicht vorgenommen.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 18 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. Eine Stellungnahme wurde nicht dargestellt, da sie zahlreiche personenbezogene Daten enthält.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z.B. volkswirtschaftliche Auswirkungen, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 25 gewürdigt. Zusätzliche Aspekte aus der mündlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. Dies betraf explizit die Zeile 7 der Tabelle 25. In der Erörterung wurden insbesondere die in den Stellungnahmen genannten risikoadaptierten Screeningstrategien diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit diesen Strategien im Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden".

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 25: Würdigung der Stellungnahmen

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz		
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) / Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) / Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) / Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)				
1	Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler, sehr geehrte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG, sehr geehrte Damen und Herren, Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. sowie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) zum Vorbericht: Prostatakrebsscreening mittels PSA- Test durch das IQWiG	Kein Änderungsvorschlag		

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	In dem Vorbericht des Gutachtens zur Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird geschlussfolgert:	
	Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt".	
	Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet den überdiagnostizierten Männern (Männern mit einem Prostatakarzinom, das keiner Behandlung bedarf) sowie den Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund (Männern ohne Prostatakarzinom). Viele Screeningschäden treten zu einem frühen Zeitpunkt auf und bleiben in vielen Fällen lebenslang bestehen.	
	Bezüglich der Gesamtmortalität ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening.	
	Diese Empfehlung gegen ein PSA basiertes Screening entspricht der Empfehlung der U.S. Preventive Services Task Force (UPSTF) vom 22.5.2012 (1): The USPSTF recommends against PSA-based screening for prostate cancer (grade D recommendation).	
	Diese Empfehlung wurde am 8.5.2018 revidiert, da u.a. die Ergebnisse der amerikanischen PLCO-Studie aufgrund einer erheblichen Kontamination des Kontrollarmes nicht bewertbar waren (2):	
	Die neue Empfehlung lautet: For men aged 55 to 69 years, the decision to undergo periodic prostate-specific antigen (PSA)—based screening for prostate cancer should be an individual one. Before deciding whether to be screened, men should have an opportunity to discuss the potential benefits and harms of screening with their clinician and to incorporate their values and preferences in the decision.	
2	Im Juli 2019 wurden die 16 Jahres-Follow-up Daten der europäischen Screening Studie im European Urology publiziert (3).	Kein Änderungsvorschlag
	Die Number Needed to Diagnose (NND) für das Gesamtkollektiv reduzierte sich für den Zeitraum 16 Jahre auf 18. Obwohl es schwierig ist, Screening-Programme zu vergleichen, lag die Number Needed to Diagnose (NND) im schwedischen Zentrum nach 16 Jahren bei nur 7 und war mit den Ergebnissen des Brustkrebs Screenings vergleichbar bzw. besser.	Die Senkung der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität wird im Bericht nicht infrage gestellt.
	Dieses ERSPC-Update mit 3 weiteren Jahren Follow-up zeigt, dass die PCa-Mortalität absolut gesunken ist (3).	
3	Möglicherweise spielt die Häufigkeit des Screeninguntersuchungen hierbei eine Rolle, eine einmalige Messung des PSA-Wertes scheint nur einen sehr geringen Einfluss auf die tumorspezifische Mortalität zu haben, wie auch die im letzten Jahr im JAMA publizierten Daten aus England zeigen (4).	Kein Änderungsvorschlag Die Probleme der CAP- Studie haben keinen Einfluss auf das Ergebnis
	Es wurden zwar mehr Prostatakarzinome entdeckt, dieses hatte aber keinen Einfluss auf das Sterberisiko der Patienten.	des Berichts, da sie aufgrund nicht adäquater

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Der Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) hat in einer zufällig ausgewählten Gruppe von Arztpraxen in England und Wales 189.386 Männern im Alter von 50–69 Jahren zu einem einmaligen PSA-Test eingeladen, die Vergleichsgruppe waren 219.439 Männer aus Hausarztpraxen (4). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Jahren waren 549 Männer der PSA-Gruppe am Prostatakarzinom gestorben. Dies ergibt eine krankheitsspezifische Sterberate von 0,30/1.000 Personenjahre. In der Kontrollgruppe starben 647 Männer am Prostatakarzinom. Die krankheitsspezifische Sterberate betrug hier 0,31/1 000 Personenjahre. Allerdings weist diese Studie zahlreiche Probleme auf. Nur bei 1/3 der Teilnehmer aus der Screening-Gruppe wurde der PSA-Test durchgeführt. Wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert, erfolgte nur bei einem Teil der Patienten eine kurative Therapie, die Teilnehmer wurden im Rahmen der ProtecT-Studie vielmehr zu je einem Drittel einer radikalen Prostatektomie, einer Radiotherapie und einer aktiven Surveillance zugeordnet. Knapp 15 % der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe hatten ebenfalls einen PSA Test erhalten, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar sind (4). Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit der europäischen Screeningsstudie der Effekt mehrerer Screeningrunden untersucht (3). Männer, die an mindestens einer Screeningrunde teilnahmen, hatten nach Korrektur der Nichtteilnahme eine Senkung der PCa-Mortalität um 25%, und diejenigen, die an mindestens zwei Screeningrunden teilnahmen, hatten einen Rückgang von 48% (3).	Randomisierung ausgeschlossen wurde. Es erscheint plausibel, dass der Nutzen des PSA-Screenings bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität nur mit mehrmaligem Screening erreicht werden kann. Zwar ergab die Subgruppenanalyse zum potenziellen Effektmodifikator "Anzahl der Screeningrunden" keinen Interaktionseffekt, jedoch konnte die ERSPC Niederlande, die ERSPC Niederlande, die ERSPC Schweiz keiner der beiden Subgruppen zugeordnet werden. Somit bleibt unklar, ob die Anzahl der Screeningrunden ein Effektmodifikator ist. Die Analyse von Hugosson 2019 [18] ist nicht geeignet, nachzuweisen, dass sich der Nutzen eines Screeningprogramms mit 1 Screeningrunde von dem Nutzen eines Screeningprogramms mit mehreren Screeningrunden unterscheidet, da die Anzahl der durch die Männer tatsächlich wahrgenommenen Screeningangebote keinen potenziellen Effektmodifikator darstellt, der zu Studienbeginn erhoben werden kann.
4	Der Einfluss von Screeningprogrammen auf die Gesamtmortalität einer Bevölkerung ist selten nachweisbar, dieses gilt auch für das Brustkrebsscreening, Hautkrebsscreening und Screening für colorektale Tumore. Eine effektive Krebsfrüherkennung in diesem Altersbereich hat kaum einen Einfluss auf die Gesamtmortalität. (5,6,7) Der Prozentsatz der Krebstodesfälle unter allen Todesfällen ist zu niedrig. Mit anderen Worten, die Gesamtmortalität wird von	Keine Änderung des Berichts Es ist richtig, dass Studien zum Nutzen von Screeningprogrammen oft enorme (und zum Teil unrealistisch große) Fallzahlen benötigen

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Todesursachen, die nichts mit dem gescreenten Krebs zu tun haben, dominiert. Die hierzu publizierte Metaanalyse "Does screening for disease save lives in asymptomatic adults" von Saquib et al schliesst folgende Schlussfolgerung; Among currently available screening tests for diseases where death is a common outcome, reductions in all-cause mortality are very rare or non-existent (7). Viele chronische Krankheiten wie Herzinsuffizienz, Diabetes und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen weisen neben der Mortalität zahlreiche andere Symptome und Ereignisse auf, wie Dyspnoe, Blindheit, Nierenversagen etc. Selbst wenn die Mortalität nicht beeinträchtigt wird, werden informierte Männer jeden Screening-Test und jede Intervention, die das Risiko oder den Schweregrad dieser Ergebnisse senkt, schätzen. Deshalb ist der Endpunkt "Beeinflussung der Gesamtmortalität" für ein Screening-Test fraglich (6,7).	würden, um einen Unterschied in der Gesamtmortalität nachweisen zu können. Dennoch ist die Gesamtmortalität ein relevanter Endpunkt, der in der Analyse mitbetrachtet werden muss. Selbstverständlich sind die Ergebnisse zur Gesamtmortalität allein aber nicht geeignet, den Nutzen einer Screeningintervention zu bewerten.
5	In Bezug auf das prostatakarzinomspezifische Überleben als auch auf die Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome zeigte sich jedoch ein Vorteil für das PSA-Screening. Genau dieser Vorteil, der sich durch eine PSA-Messung im Rahmen eines Screenings, aber auch ggf. im Rahmen einer individuellen PSA-basierten Früherkennung, wie sie in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfohlen wird, ist für den individuellen Patienten von großer Bedeutung. Neben dem Tod durch ein Prostatakarzinom führt ein Leben mit symptomatischen Metastasen und dauerhafter Systemtherapie über meist viele Jahre inklusive Hormon-, Strahlen- und Chemotherapien zu einer immensen Belastung des individuellen Patienten und des Gesundheitssystems. Im Gegensatz dazu liegt das im Vorbericht berichtete Überdiagnoserisiko für einen PSA Cut-off über 4 ng/ml (so wie in Deutschland üblich) oder höher bei 0,7% bis 1,6%.	Keine Änderung des Berichts Der Nutzen und der Schaden müssen innerhalb von Subgruppen betrachtet werden. Den (nachweisbaren) Nutzen aus der einen Subgruppe dem (geringeren) Schaden aus der anderen Subgruppe gegenüberzustellen, ist nicht angemessen. Ein Vorteil bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität sowie der Diagnose von metastasierten Prostatakarzinomen zeigte sich nur in der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von weniger als 4 ng/ml, nicht aber in der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von mindestens 4 ng/ml. Das Überdiagnoserisiko in der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von weniger als 4 ng/ml betrug 3,5 % bis 6 %. Es ist unklar, ob das Screening mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml oder höher mit einem Nutzen bezüglich der

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		prostatakarzinomspezi- fischen Mortalität und / oder der Diagnose von metastasierten Prostata- karzinomen einhergeht.
6	In Deutschland wird der PSA-Test als einer von mehreren Bausteinen zur Prostatakarzinom-Früherkennung von asymptomatischen Männern verwendet. Ein alleiniger PSA-Wert ist für eine Risikostratifizierung und Entscheidung zur weiteren Diagnostik nicht ausreichend und muss immer im Zusammenhang mit weiteren klinischen Faktoren berücksichtigt werden. Die verbesserte Bildgebung hat ebenfalls die Erkennung signifikanter (d.h. behandlungsbedürftiger) Prostatakarzinome verbessert. Im European Urology präsentieren Kasivisvanathan und Kollegen eine systematische Übersicht und Metaanalyse zur MRT-Biopsie (8). Es wurden 68 Studien mit einem gepaarten Design und acht RCTs eingeschlossen, die insgesamt 14 709 Männer umfassten, die entweder sowohl MRT-TB als auch systematische Biopsie erhielten oder randomisiert wurden. Die MRT-TB entdeckte mehr Männer mit klinisch signifikantem Krebs als mit systematischer Biopsie (Erkennungsrate [DR] 1,16 [95% Konfidenzintervall {CI} 1,09–1,24], p <0,0001) und weniger Männer mit klinisch nicht signifikantem Prostatakarzinom als mit systematischer Biopsie (DR 0,66 [95% CI 0,57–0,76], p <0,0001). Mit dieser Strategie dürfte das Risiko für eine Übertherapie in der Praxis noch deutlich niedriger liegen.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
7	Es bleibt festzustellen, dass sich das IQWiG nicht mit der individuellen Früherkennung befasst hat, sondern mit einem potentiellen Screening aller Männer in Deutschland. Dieser Unterschied wird in der öffentlichen Diskussion jedoch gerne vermischt.	Keine Änderung des Berichts In der Erörterung wurde deutlich, dass der Stellungnehmende die Auffassung vertritt, dass sich aus den eingeschlos- senen Studien der Effekt berechnen ließe, welchen Nutzen das Prostatakarzi- nomscreening mittels PSA-Test für die Männer hätte, die am Screening teilnehmen möchten (individuelle Früherken- nung). Dazu schlug der Stellungnehmende vor, aus den Analysen die Verletzungen des Studien- protokolls – die Nichtteil- nahme am Screening in der Screeninggruppe und die Kontamination in der

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Kontrollgruppe – herauszurechnen. Per-Protocol-Analysen sind jedoch mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet und daher nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten. Der alternative Vorschlag verschiedener Stellungnehmender, die Studien mit einer hohen Kontamination in den Analysen nicht zu berücksichtigen, ist grundsätzlich nachvollziehbar und wurde im Abschnitt 4.5.2 aufgegriffen. Allerdings führt die Nichtberücksichtigung der PLCO und der ERSPC Finnland zum qualitativ gleichen Ergebnis der Subgruppenanalyse nach PSA-Cut-off-Wert.
8	Wie oben ausgeführt, zeigt jedoch das PSA-Screening bei Kriterien wie dem prostataspezifischen Überleben und der Diagnose metastasierter Prostatakarzinome in den Studien einen signifikanten Nutzen. Insbesondere die methodisch besseren europäischen Studien (z.B. ERSPC) mit geringerer Kontamination im Kontrollarm, belegen eine erhebliche Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität und des Metastasen-freien Überlebens. Die Argumentation des IQWiG, dass ein PSA-Screening Männer zwar vor dem Tod durch Prostatakarzinom bewahrt, aber die Gesamtmortalität nicht verbessert, greift aus Sicht der Verfasser viel zu kurz, denn statistisch betreffen nun mal rund 25 Prozent aller Krebserkrankungen beim Mann die Prostata, und das Prostatakarzinom ist je nach Jahr der Erhebung durch das Robert-Koch-Institut die zweit- bis dritthäufigste Todesursache beim Mann. Jährlich verzeichnen wir rund 60 000 Neuerkrankungen und mehr als 13 000 Todesfälle. Zusätzlich tragen rund 20 000 Männer ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit sich und leiden damit, wie oben ausgeführt, über Jahre an tumorbedingten Schmerzen und höchst unangenehmen Nebenwirkungen der notwendigen Therapien. Eine Früherkennung durch Screening oder individuelle Vorsorge kann helfen, genau das zu verhindern.	Kein Änderungsvorschlag Bezüglich der Schlussfolgerung des Stellungnehmenden ist einschränkend festzustellen, dass mittels PSA-Screening das Auftreten von Metastasen bei einem Teil der Männer verhindert werden kann, aber nicht bei allen Männern. Etwa ein Drittel der Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome lässt sich mittels PSA-Screening verhindern, zwei Drittel treten trotz PSA-Screening auf.
9	Darüber hinaus wird bezüglich der Argumente zur Überdiagnose und Übertherapie ein Automatismus unterstellt: erhöhter PSA-Wert gleich Therapie gibt es in der Praxis praktisch nicht mehr. Jeder erhöhte PSA-Wert wird zunächst kontrolliert und eine Bildgebung durchgeführt (Ultraschall bzw. MRT-Untersuchung) (siehe Precision-Trial)(9).	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Findet sich ein Niedrig-Risiko Prostatakarzinom, so wird die aktive Überwachung angeboten (10). Aktuelle Daten zeigen, dass die aktive Überwachung (AS / WW) von 8,61% (2010) auf 34,56% (2015) bei Männern im Alter von ≤ 55 Jahren (P für Trend <0,001) und von 15,99% auf 43,81% bei Männern im Alter von ≥ 56 Jahren (P für Trend <0,001) angestiegen ist. Bei Patienten mit ≤2 positiven Stanzbiopsien stiegen die AS / WW-Raten bei Männern im Alter von ≤55 Jahren von 12,90% auf 48,78% und bei Männern im Alter von ≥56 Jahren von 21,85% auf 58,01%. Hierdurch wird eine potentielle Übertherapie weiter verhindert.	Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
10	Eine der Kernstudien, die erheblich zur Faktenlage des PSA- Screenings beiträgt, aber nicht in der Bewertung des IQWIG berücksichtigt wurde, ist die ProtecT Studie aus England (11). Hier kann der natürliche Erkrankungsverlauf einer randomisierten großen Patientengruppe verfolgt werden, die sich einer aktiven Therapie oder keiner Behandlung unterzogen. Diese 3-armige randomisierte prospektive Studie verglich eine Radikaloperation, eine definitive Bestrahlung und das Aktive Monitoring, also keine sofortige Behandlung. Hier wurden vom NHS (National Health Service) 228966 Männer eingeladen, eine PSA-Untersuchung durchführen zu lassen. Es wurden nur Patienten im Alter von 50-69 Jahren eingeladen, die eine Lebenserwartung von wahrscheinlich mehr als 10 Jahren aufwiesen. Patienten mit Malignomen in der Vorgeschichte, schweren Vorerkrankungen (renal, cardiovaskulär und pulmonal) wurden ebenso ausgeschlossen. Hier handelt es sich also um die Kerngruppe von Patienten, die am ehesten von einer Therapie profitieren falls sie ein signifikantes Prostatakarzinom haben. 122502 Patienten antworteten, erhielten ein Informationsblatt zugeschickt und wurden zu einem Gespräch eingeladen. 100444 Patienten folgten der Einladung. 82429 Patienten erklärten sich nach einem ausführlichen Gespräch über die Komplexität der PSA-Testung einem Test bereit. Alle Patienten mit einem PSA unter 3 ng/ml oder über 20 ng/ml wurden ausgeschlossen. Somit handelt es sich bei diesem Kollektiv von 82429 Patienten um eine informierte, aufgeklärte Gruppe, die sich für eine PSA- Kontrolle mit dem Wissen um die Konsequenzen entschieden haben. Mithin diejenigen Patienten, die wir im Jahr 2020 in unseren Praxen und Kliniken in Deutschland sehen. 8566 Patienten wiesen einen suspekten PSA-Wert auf. 7414 Patienten erhielten eine Biopsie 2896 Patienten hatten eine Biopsie mit Nachweis eines Prostatakarzinoms. 2417 Patienten waren für eine Randomisation geeignet. 1643 Patienten — Aktives Monitoring 545 Patienten — definitive Strahlentherapie 553 Patienten	Keine Änderung des Berichts RCTs zum Vergleich von Therapieoptionen des Prostatakarzinoms sind zweifellos interessant, aber nicht relevant, da sie nicht den interessierenden Vergleich untersuchen. Die Ergebnisse der ProtecT-Studie wurden im Vorbericht im Abschnitt A4.2 diskutiert (siehe Kapitel 5 im vorliegenden Bericht). Die ProtecT- Studie jedoch erlaubt nicht, den natürlichen Erkrankungsverlauf zu verfolgen. Zwar sollten in der Gruppe der Prostatakarzinompatien- ten, die der aktiven Überwachung zugeteilt wurden, diese nicht (sofort) mittels Prosta- tektomie oder perkutaner Strahlentherapie behandelt werden, jedoch wechselten etwa 50 % der Patienten innerhalb eines Zeitraums von etwa 10 Jahren zu einer lokalen Therapie.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	In der aktuellen Analyse konnte gezeigt werden, dass nach bisherigem (möglicherweise für diese Patientengruppe zu geringem Follow-up) zwar das karzinomspezifische Überleben in allen Kohorten gleich war und somit die Einschätzung des IQWIG diesbezüglich bestätigt wird. Betrachtet man aber das rezidivfreie und metastasenfreie Überleben, so findet sich ein signifikanter Vorteil der aktiven Therapien OP und Bestrahlung mit einer Hazard-Ratio von 0,23 und ca. 0,36; also eine 77% bzw. 64 % geringere Rezidiv- oder Metastasierungswahrscheinlichkeit. Trotzdem die Studie vorwiegend Low-Risk und Intermediate Risk Patienten inkludierte, ist der Weg des "Nichts-tun" mit einem bedeutsamen Nachteil für diese Patienten behaftet, was verhinderte Rezidive, verhinderte Metastasen und notwendig gewordene Sekundärtherapien betrifft. Diese Effekte wären vermutlich bei Patienten mit höherem Risikoprofil (intermediate und high risk) noch stärker ausgeprägt.	
11	Weiterhin ist der ökonomische Aspekt der notwendigen Sekundärtherapien hier noch nicht berücksichtigt. Nachweislich sind die Kosten von metastasierten Prostatakarzinompatienten höher als für nicht Metastasierte (12). Die weiteren Therapiesequenzen bei einer kastrationsresistenten metastasierten Erkrankungssituation sind mit 6-fach höheren Gesundheitskosten verbunden (13).	Keine Änderung des Berichts Eine ökonomische Bewertung war nicht Bestandteil des Auftrages durch den G-BA.
12	Vorgeschlagene Änderung: Die Verfasser würden sich daher wünschen, dass es in Deutschland möglich wird, eine kostenfreie PSA-basierte Früherkennung für alle diejenigen Männern zu ermöglichen, die sich nach ausführlicher Aufklärung über die Vor- und Nachteile für diese Maßnahme entscheiden, um potentiellen Schaden durch ein zu spät entdecktes Prostatakarzinom abzuwenden. Gut informierten Männern sollte eine risikoadaptierte Strategie auf der Grundlage von Ihrer PSA-Werten im Alter von 45-50 Jahren angeboten werden, bei der die Screening-Intervalle entsprechend den PSA-Ausgangswerten individualisiert werden sollten. PSA-Tests sollten bei Männern mit einer Lebenserwartung von <10 Jahren abgebrochen werden, um das Risiko einer Überdiagnose zu minimieren. Die Bildgebung sollte als Triage-Test in die Früherkennung	Keine Änderung des Berichts Zusammenfassung der bereits genannten Argumente
13	einbezogen werden, um die Auswahl von Männern für die Prostatabiopsie sicher zu verbessern. Literaturverzeichnis 1. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med.2012 Jul 17;157(2):120-34. 2. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018 May 8;319(18):1901-1913.	-

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	3. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen TP, Stenman UH, Godtman RA, Stinesen Kollberg K, Moss SM, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk EA, Bangma C, De Koning HJ, Schröder FH, Auvinen A; ERSPC investigators. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019	-
	Jul;76(1):43-51 4. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, Lane JA,Noble S, Oliver SE, Evans S, Sterne JAC, Holding P, Ben-Shlomo Y, Brindle P,Williams NJ, Hill EM, Ng SY, Toole J, Tazewell MK, Hughes LJ, Davies CF, Thorn JC, Down E, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):883-895	
	5. Stang A, Jöckel KH: The impact of cancer screening on all-cause mortality: what is the best we can expect?. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 481–6.	
	6. Steele RJ, Brewster DH: Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? No. BMJ 2011; 343: d6397 CrossRef MEDLINE	
	7. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JP: Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. Int J Epidemiol 2015; 44: 264–77	
	8. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, Clement KD, Sarkar D, Philippou Y, Thurtle D, Deeks J, Emberton M, Takwoingi Y, Moore CM. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. Eur Urol. 2019 Sep;76(3):284-303	
	9. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala, MH, Briganti A, Bud√§us L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M,Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L,Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S,Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM;PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1767-1777	
	10. Fang AM, Glaser ZA, Rais-Bahrami S. Increasing the use of active surveillance for prostate cancer in younger men. Cancer. 2019 Oct 1;125(19):3292-3295. doi: 10.1002/cncr.32333. Mahal AR, Butler S, Franco I, Muralidhar V, Larios D, Pike LRG, Zhao SG, Sanford NN, Dess RT, Feng FY, D'Amico AV, Spratt DE, Yu JB, Nguyen PL, Rebbeck TR, Mahal BA. Conservative	
	management of low-risk prostate cancer among young versus older men in the United States: Trends and outcomes from a novel national database. Cancer. 2019 Oct 1;125(19):3338-3346	
	11. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, Dutton SJ, Walsh EI, Martin RM, Peters TJ, Turner EL, Mason	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	M, Bryant R, Bollina P, Catto J, Doherty A, Gillatt D, Gnanapragasam V, Holding P, Hughes O, Kockelbergh R, Kynaston H, Oxley J, Paul A, Paez E, Rosario DJ, Rowe E, Staffurth J, Altman DG, Hamdy FC; ProtecT Study Group. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. Eur Urol. 2019 Nov 24. pii: S0302-2838(19)30837-1	
	12. Tangirala K, Appukkuttan S, Simmons S. Costs and Healthcare Resource Utilization Associated with Hospital Admissions of Patients with Metastatic or Nonmetastatic Prostate Cancer. Am Health Drug Benefits. 2019 Oct;12(6):306-312.	
	13. Wu B, Li SS, Song J, Pericone CD, Behl AS, Dawson NA. Total cost of care for castration-resistant prostate cancer in a commercially insured population and a medicare supplemental insured population. J Med Econ. 2020 Jan;23(1):54-63	
Bayerisc	he Urologenvereinigung e. V. (BAYURO)	
14	Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung des Prostatakarzinom Screening mittels PSA Test mit Datum vom 20.12.2019 erstellt. Es wird in der Nutzenbewertung teilweise die aktuelle Literatur zur Wertigkeit des PSA-Screenings in der Früherkennung des	Keine Änderung des Berichts Es wurden keine einzu-
	Prostatakarzinoms, insbesondere die verschiedenen ERSPC- Publikationen nicht berücksichtigt.	schließenden Studien / Publikationen genannt.
15	Zudem ist die aktive Überwachung des Prostatakarzinoms als Behandlungsoption des lokalisierten Prostatakarzinoms nicht repräsentiert, wodurch die Schadenseite der Behandlung überbetont	Keine Änderung des Berichts
	wird.	Die aktive Überwachung wurde als Behandlungs- option berücksichtigt und diskutiert, siehe Abschnitt A4.2 im Vorbericht sowie Kapitel 5 im vorliegenden Bericht.
16	Mögliche Nebenwirkungen der gängigen Therapien werden nicht im Detail betrachtet und oberflächlich als therapierefraktär bzw. dauerhaft schädigend beschrieben.	Keine Änderung des Berichts
		Die Nebenwirkungen der gängigen Therapien konnten aufgrund des Fehlens von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen nicht im Detail betrachtet werden.
		Die Ergebnisse der PIVOT-Studie [98] zeigen, dass sich der Anteil der Männer mit einer Inkontinenz oder Impotenz im Zeitraum zwischen 6 Monaten nach der Prostatektomie und bis

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		zu 10 Jahren nicht (wesentlich) verringert (Wilt 2017 [98], Abb. 6 und 7 im Supplementary Appendix). Daher kann davon ausgegangen werden, dass diese Therapiekomplikationen lebenslang bestehen bleiben.
17	Auch wird die multiparametrische Kernspintomographie in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms zur Reduktion von unnötigen Prostatabiopsien nicht berücksichtigt. Durch die Etablierung des mpMRT ist eine deutliche Reduktion von unnötigen Biopsien der Prostata mit Verringerung der Morbidität der Primärdiagnostik erfolgt. Die IQWiG hat somit eine fehlerhafte Analyse mit erheblichen Fehlbeurteilungen verfasst, die nicht die Diagnostik- und Behandlungsstandards des Prostatakarzinoms im Jahr 2020 erfasst. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen nicht geeignet.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
18	Die Aussage des IQWiG bezüglich eines fehlenden Nutzens bei PSA >4 ng/ml ist eine Fehlbewertung, da diese vor allem auf der vielfach kritisierten PLCO-Studie basiert.	Änderung des Berichts: Ergänzung einer Erläuterung zur Konsequenz einer Nichtberücksichtigung der PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2
		Die Aussage ist nicht, dass ein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test mit einem PSA-Cutoff-Wert von 4 ng/ml keinen Nutzen hat, sondern dass unklar ist, ob ein Nutzen vorhanden ist (siehe Abschnitt 4.5.2). Die PLCO ist in der Tat wegen der hohen Kontamination in der Kontrollgruppe als problematisch einzustufen. Allerdings wurde die hohe Kontamination der PLCO in der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalyse bereits berücksichtigt. Zusätzlich ist festzuhalten, dass sich das Ergebnis der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		mindestens 4 ng/ml durch die Nichtberücksichtigung der PLCO (und der ERSPC Finnland mit einer vergleichbaren Kontamination) qualitativ nicht ändern würde. Der gemeinsame Effektschätzer dieser Subgruppe ist nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der PLCO und ERSPC Finnland weisen unter den Studien dieser Subgruppe die größten numerischen Effekte auf.
19	Bei der Bewertung der Therapie-assoziierten Morbidität des Prostatakarzinoms erwähnt das IQWiG nicht die Morbität des natürlichen Krankheitsverlaufes von Männern mit Prostatakarzinoms (4 - 8% der Männer) ohne Früherkennung, die unter obstruktiven und irritativen Miktionsproblemen, Inkontinenz und Impotenz sowie sekundären kardialen Schäden leiden, verursacht durch die palliative Kastration und palliative Strahlentherapien.	Änderung des Berichts: Ergänzung von Beispielen für die Morbidität des Prostatakarzinoms ohne Screening im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" Die Morbidität des Prostatakarzinoms wird im Bericht nicht infrage gestellt und wurde durch die Untersuchung der Studien zum Vergleich PSA-Screening versus kein PSA-Screening berücksichtigt. Darüber hinaus wurde die Morbidität des Prostatakarzinoms im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" erwähnt.
20	Das IQWiG berücksichtigt ferner nicht Erkenntnisse der letzten Jahre, die zeigen, dass PSA ein ausgezeichneter Marker für die Langzeitentwicklung eines Prostatakarzinoms ist. So zeigen z.B. Männer mit einem PSA < 1,0 ng/ml nur eine Wahrscheinlichkeit von 0.9%, am Prostatakarzinom zu sterben. So konnte die ERSPC zeigen, dass Männer mit PSA < 1,0 ng/ml (immerhin 50%), 12 Jahre praktisch karzinomfrei sind. Dementsprechend können frühzeitig kleine Risikogruppen definiert werden, die einer intensiveren Beobachtung zugeführt werden müssen, während die Population von Männern mit geringem Risiko sich in verlängerten Kontrollintervallen (4-6 Jahre) oder gar nicht mehr untersuchen lassen können.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
21	Zusammenfassend hat IQWiG eine fehlerhafte Analyse auf der Basis fragwürdiger Studien erstellt, die nicht der aktuellen Realität	Kein Änderungsvorschlag

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	in der Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms entspricht. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen ungeeignet. Im Übrigen schließen wir uns der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie an.	1
Beckmar	nn Coulter, Inc.	
22	Die von uns vorgeschlagenen Änderungen wurden nicht vorgenommen. Die Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan erscheint für die von uns gegebenen Stellungnahmen nicht schlüssig und dem Vortrag des Stellungnehmers nicht angemessen A4.3.5 Anmerkung: Der Hinweis "Im Rahmen des Screenings muss ein validierter PSA-Test angewendet worden sein" sollte nach Meinung des Stellungnehmenden eben deshalb erfolgen, weil nur der Einsatz validierter Tests eine qualitativ hochwertige und zielgerichtete diagnostische Entscheidungsfindung ermöglichen kann. Auch wenn der Auftrag des G-BA bisher keine speziellen Anforderungen an den verwendeten PSA-Test (in den auszuwertenden Studien zu Screening-Beurteilungen) enthält, so ist dem entsprechenden Hinweis doch Rechnung zu tragen. Insoweit sind bereits durch die Stellungnahme Belege dafür gegeben worden, dass die Technik der verwendeten PSA-Bestimmung bzw. die zusätzliche Verwendung des PHI einen erheblichen Effektmodifikator darstellen kann. Vorgeschlagene Änderung: Dementsprechend muss diese Vorgabe in die vorzunehmende Bewertung einfliessen: Im Rahmen der Evaluierung von Screenings zum Prostatakarzinom müssen vorrangig diejenigen Studien berücksichtigt werden, in welchen ein validierter PSA-Test angewendet wurde. Zumindest muss ausgewiesen sein, welche PSA-Teste den Bewertungen zugrunde lagen.	Keine Änderung des Berichts Den Angaben in den Studien konnte nicht entnommen werden, ob der verwendete PSA-Test jeweils validiert war oder nicht. Daher konnte der Vorschlag des Stellungnehmenden nicht umgesetzt werden, vorrangig diejenigen Studien zu berücksichtigen, in welchen ein validierter PSA-Test angewendet wurde. Die Angabe des verwendeten PSA-Tests bietet bezüglich der Validierung keine verwendbare Information.
23	A4.3.5 Anmerkung: Der IQWIG-Hinweis, dass "in mehreren RCTs selbst Ergebnisse zu falschen Screeningbefunden berichtet" worden seien, ist doch eben gerade ein wesentliches Argument, die "Fragestellung der diagnostischen Güte des PSA-Test und den daraus resultierenden Folgen für das Screening zudem (in) Studien des Evidenzlevels II" zu betrachten. Es erscheint nicht begründet nachvollziehbar, dass der Änderungshinweis nicht aufgenommen wurde. Vorgeschlagene Änderung: Erneut: Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Für die Fragestellung der diagnostischen Güte des PSA-Test und den daraus resultierenden Folgen für das Screening, werden zudem Studien der Evidenzlevels II betrachtet.	Keine Änderung des Berichts Die diagnostische Güte des PSA-Tests ist im Rahmen der Nutzenbewer- tung nicht relevant, sondern der Anteil der Männer mit einem falschen Screeningbefund, vor allem die Anzahl der Männer mit mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund. In den meisten Screeningstudien wurden Screening- strategien mit mehreren Screeningrunden ange- wendet. Mithilfe von

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Testgütestudien kann jedoch nur der Anteil der Männer mit einem falsch- positiven Screeningbefund nach 1-maliger Anwen- dung eines Screeningtests bestimmt werden.
24	A4.3.5 Anmerkung: Der Hinweis, dass - falls "die zusätzliche Verwendung des PHI einen Effektmodifikator darstellt, wird dies entsprechend untersucht, wie dies in Abschnitt A2.4.6 "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" beschrieben" – ist prinzipiell beruhigend; allerdings wurde bereits in der Stellungnahme dazu konkret und mit entsprechender Literatur belegt ausreichend vorgetragen. Insoweit fügen wir dieser Stellungnahme erneut die zusammenhängende Argumentation bei: Im Vorbericht zum PSA-Screening S19-01 Version 1.0 kommt das IQWIG zu dem Schluss, dass der Nutzen der Prostatakrebs-(PCa-)Früherkennung mit dem PSA-Test den Schaden, den sie verursachen kann, nicht aufwiegt. Zwei Hauptgründe führen zu dieser Schlussfolgerung: 1) Die Prostatakrebs-Vorsorge mit dem PSA-Test schadet überdiagnostizierten Männern (Männer mit Prostatakrebs, die keine Behandlung benötigen, und 2) Männer mit Prostatakrebs, die keine Behandlung benötigen (Prostatabiopsien). Diese negativen Folgen des PSA-Screenings sind ausführlich beschrieben worden und stehen im Zusammenhang mit den bekannten Einschränkungen des PSA-Tests hinsichtlich der klinischen Sensitivität und Spezifität (1). Die mangelnde klinische Sensitivität des PSA für klinisch signifikantes Prostatakarzinom führt zu einer schädlichen Erkennung (Überdiagnose) und anschließenden Behandlung des indolenten Krebses. Das Fehlen der klinischen Spezifität des PSA-Tests führt zu übermäßigen falschpositiven Testergebnissen, die viele unnötige negative Prostatabiopsien auslösen, die ihrerseits mit erheblichen schädlichen Nebenwirkungen verbunden sind. Diese Einschränkungen treten vor allem bei mittleren PSA-Werten (4 bis 10 ng/mL) auf, die knapp über dem klinischen Entscheidungspunkt von 4 ng/mL liegen. Es wurden jedoch moderne Prostatakarzinom-Screening-Strategien unter Verwendung von Risikorechnern entwickelt, die neue und bessere diagnostische Tests beinhalten, um die Einschränkungen des PSA-Tests zu überwinden. Biomarker, wie z.B. der Beckman Coulter Prostate Healt	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	DRE und mit PSA-Werten zwischen 2ng/mL und 10ng/mL (2) ein	<u>1</u>
	Prostatakarzinom nachzuweisen.	
	Viele unabhängige Studien haben gezeigt, dass der PHI-Index, der	
	als Reflextest verwendet wird, die klinische Sensitivität und	
	Spezifität für den Nachweis von aggressivem Prostatakarzinom im	
	Vergleich zu PSA allein deutlich verbessert (3). Aus dem Ergebnis	
	der ERSPC-Studie haben Analyse und Modellierung (MISCAN-	
	Modell) den Nutzen des PHI-Indexes für die Verbesserung der Prostatakarzinom-Erkennung in einer Screeningumgebung mit PSA	
	durch die Verringerung der falsch positiven PSA-Fälle und die	
	Reduzierung unnötiger negativer Biopsien gezeigt (4). Die	
	Einbeziehung des PHI-Index-Assays in eine PSA-Screening-	
	Strategie würde zu einer Reduzierung unnötiger negativer Biopsien	
	um 23% im Vergleich zum PSA-Test allein führen.	
	Gesundheitsökonomische Analysen haben gezeigt, dass die	
	Verwendung des PHI-Index in einem PCa-Screening-Algorithmus	
	mit PSA die Kosten für das Screening um 1%, die Kosten für die Diagnose um 17% senken und das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	
	um 11% im Vergleich zur Strategie mit PSA allein erhöhen würde	
	(5).	
	Weitere Verbesserungen wurden berichtet, wenn der PHI-Index in	
	Nomogramme oder Risikokalkulatoren aufgenommen wird (6).	
	Risikorechner einschließlich des PHI-Indexes stehen zur Verfügung	
	und können eine Risikobewertung von Prostatakrebs oder	
	aggressivem Prostatakarzinom unter Verwendung klinischer	
	Informationen, z.B. Alter, PSA, PHI, DRE, Familienanamnese,	
	Prostatavolumen und nach einer vorherigen negativen Biopsie, bieten. Diese Instrumente haben ihre Fähigkeit bewiesen, die	
	Strategien für das Prostatakarzinom-Screening zu verbessern, indem	
	sie die Anzahl unnötiger negativer Prostatabiopsien reduzieren und	
	die durch den PSA-Test induzierte (überflüssige) Prostatakarzinom-	
	Überdiagnose begrenzen (6).	
	Unter Berücksichtigung der Einschränkungen von PSA für das	
	Prostatakarzinom-Screening scheint es von entscheidender	
	Bedeutung zu sein, moderne Strategien zur Risikostratifizierung von	
	PCa unter Einbeziehung besserer diagnostischer Tests wie dem	
	PHI-Index und im Risikokalkulator in Betracht zu ziehen, um den Schaden zu minimieren und den Nutzen des PCa-Screenings für die	
	Patienten zu optimieren, wie es von klinischen Gesellschaften wie	
	der European Urology Association empfohlen wird (7).	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Der Hinweis, dass "die zusätzliche Verwendung des PHI einen	
	Effektmodifikator darstellt" kann bereits durch den Vortrag aus	
	unserer Stellungnahme zum Berichtsplan als belegt angesehen	
	werden.	
25	Literaturverzeichnis	-
	1 – Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-	
	based prostate cancer screening: Past and future. Int J Urol. 2015	
	Jun;22(6):524-32.	
	2 – Beckman Couler Access p2PSA assay instruction for use -	
	A80984L.	
	3 – Russo, GI, F Regis, et al. (2017). A Systematic Review and	
	Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 15(4): 429-439 e421. 4 - Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Costeffectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. J Natl Cancer Inst 2015;107:366. 5 - Heijnsdijk EA, Denham, de Koning. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index (PHI). Value in Health 19 (2016) 153-157 6 - Loeb S, S Shin, Dennis L. Broyles, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer BJU Int. 2017 Jul;120(1):61-68 7 - European Urology Association, Guidelines for prostate cancer – (https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf)	
Berufsvo 26	Sehr geehrte Damen und Herren,	Kein Änderungsvorschlag
	der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (BvDU) vertritt die berufs– und standespolitischen Interessen der Urologen in Praxis und Klinik. Der BvDU nimmt hiermit Stellung zum IQWIG-Vorabbericht bzgl.	
	"PSA-Screening". Wir nehmen als Berufsverband ausschließlich zu den versorgungsrelevanten Aspekten Stellung, wie wir diese in unserer qualifizierten Versorgung täglich praktizieren und erleben.	
	Darüber hinaus verweisen wir auf die Einlassung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. als unsere Fachgesellschaft für die wissenschaftlichen Aspekte.	
	Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.	
27	Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Männern und die dritthäufigste Krebstodesursache. Das IQWiG-Gutachten zu diesem Thema ist aus Sicht des BvDU in ihrem Tenor leider wenig geeignet, die aktuelle Diskussion zum PSA konstruktiv voranzubringen und einen positiven Beitrag zur Patientenaufklärung zu leisten.	Kein Änderungsvorschlag
28	Zwar stimmt der BvDU der Einschätzung des IQWiG grundsätzlich zu, dass ein unspezifisches flächendeckendes PSA-Screening unter Umständen mehr Nach- als Vorteile in der Früherkennung birgt. Allerdings greift die Einlassung des IQWiG zur PSA-Bestimmung in ihrer Gesamtaussage zu kurz. Die unscharfe begriffliche Trennung zwischen "PSA-Screening" und "PSA-Bestimmung" liefert auch in der öffentlichen Debatte Grund für Verwirrung. Der urologische Facharzt verlässt sich bei der Diagnose von Prostatakrebs niemals allein auf eine PSA-Messung. Selbstverständlich werden weitere diagnostische Maßnahmen wie eine Tastuntersuchung, eine bildgebende Diagnostik, eine Prostata-Biopsie sowie das persönliche Risikoprofil des betroffenen Patienten herangezogen. Insbesondere die umfangreiche Diagnostik, die Aufklärung und Information des Patienten durch die Urologen wird in der IQWiG-Stellungnahme nicht nur nicht berücksichtigt, sondern sogar negiert.	Änderung des Berichts: Überarbeitung des Kapitels 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" bezüglich der Ein- schätzung, wie häufig Männer ergebnisoffen beraten werden, um sich ausreichend informiert für oder gegen das Prostatakarzinom- screening mittels PSA- Test entscheiden zu können In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden"

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
29	Der BvDU setzt sich für die optimale Versorgung der urologischen Patienten ein und hält daher für männliche Patienten ab dem 45. Lebensjahr im Rahmen einer jährlichen urologischen Vorsorge den PSA-Test für medizinisch sinnvoll. Bereits im April 2019 hat der BvDU hierzu in einer Stellungnahme zum PSA gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die notwendige Einbindung der Urologen in die Patientenaufklärung hinsichtlich der PSA-Bestimmung und die Notwendigkeit der begleitenden Untersuchung ausdrücklich betont. Glücklicherweise entscheiden sich immer mehr Männer auf dieser Grundlage bewusst, ein sogenanntes "PSA-Screening" durchzuführen.	Kein Änderungsvorschlag
30	Das Prostatakarzinom ist nur in frühen, lokalbegrenzten Stadien potentiell kurativ zu behandeln. Diese Stadien sind durch die alleinige Tastuntersuchung in der Regel nicht zu erkennen. Eine Veränderung des Serumspiegels des PSA kann hier einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geben, weshalb das Angebot der Bestimmung des PSA-Wertes grundlegend sinnvoll ist. Im Rahmen der Früherkennung wird der Komplexität der Interpretation des PSA-Wertes (z.B. Familienanamnese und Begleitdiagnosen wie gutartige Prostatavergrößerung und/oder wiederkehrende Harnwegsinfekte) durch die gemeinsame Beurteilung mit der rektalen Tastuntersuchung und der ergänzenden digitalen Bildgebung vor der Entscheidung zu einer invasiven Diagnostik (mit dem Ziel einer histo-pathologischen Befundabklärung) bereits heute Rechnung getragen. Aufgrund der komplexen Thematik und den unter Umständen schwerwiegenden Konsequenzen, die sich aus dem Ergebnis eines ermittelten PSA-Werts ergeben können, bedarf es deshalb einer ausführlichen und fachkundigen bzw. fachärztlichen Beratung, um den Männern eine bewusste Entscheidung für oder gegen den PSA-Test zu ermöglichen. Nur im Kontext mit entsprechender Aufklärung, einer fachlich hochqualifizierten Beratung sowie einer objektiven Therapieplanung im Falle einer Krebsdiagnose durch den urologischen Facharzt können die betroffenen Patienten von der Untersuchung profitieren. Derzeit wird der entstehende erhöhte medizinische Beratungs- und Untersuchungsaufwand nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen und stellt eine Wahlleistung dar, die vom Patienten selbst bezahlt werden muss. Aufgrund von Schätzungen aus den Abrechnungsdaten der Urologen nutzen aktuell maximal 20% der Anspruchsberechtigten die gesetzliche Früherkennungsuntersuchung. Der BvDU setzt sich dafür ein, dass die individuelle PSA-Bestimmung mit einer angemessenen Vergütung der notwendigen intensiven ärztlichen Beratungsleistung in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen wird. Dadurch würde die Krebsfrühe	Kein Änderungsvorschlag
31	Zusammenfassung der BvDU-Stellungnahme: Der BvDU begrüßt und unterstützt die Krebsvorsorge mittels PSA auf ausdrücklichen Patientenwunsch nach ausführlicher und	Zusammenfassung der bereits genannten Argumente

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	intensiver Beratung des Patienten durch den behandelnden urologischen Facharzt. Der BvDU teilt ausdrücklich nicht die in der IQWiG-Stellungnahme kolportierte Intention, dass die ambulant tätigen Urologinnen und Urologen ihre Patienten nicht ausreichend über Vor- und Nachteile des PSA aufklären wollen würden. Der BvDU lehnt vor dem Hintergrund der überwiegenden Nachteile ein allgemeines unspezifisches flächendeckendes PSA-Screening ab. Der BvDU fordert eine Aufnahme des PSA-Screenings in den GKV-Leistungskatalog bei angemessener Vergütung der intensiven ärztlichen Beratungsleistung.	
Deutsche	Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DO	GHO)
32	Der Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test beauftragt. Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht mit Stand vom 20. Dezember 2019 zu dem Fazit, dass das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet als es Männern nutzt und stellt fest, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt. Die Schlussfolgerung entspricht nicht den aktuellen Leitlinien. Unsere Anmerkungen sind: ➤ Zum Prostatakrebs-Screening liegen weit mehr Metaanalysen als originäre Studien vor. Das Design der Studien war uneinheitlich. Der Vorbericht des IQWiG reflektiert die Ergebnisse der Metaanalysen qualitativ hochwertiger Studien zum Prostatakrebsscreening mit Einschluss des PSA-Tests: o Screening steigert die Detektionsrate. o Screening senkt die prostatakrebsspezifische Mortalität bei Analyse der Studien mit geringem Verzerrungspotenzial. o Screening hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. o Risiken der PSA-Früherkennung sind Überdiagnostik und Übertherapie. Sie wirken sich beim Prostatakarzinom stärker als bei anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen aus. ➤ Senkung der prostatakrebsspezifischen Mortalität ist der geeignete, primäre Endpunkt des Screenings. Dieses Ziel kann durch ein Screening mit Einschluss des PSA-Tests erreicht werden. ➤ Die in den aktuellen Leitlinien empfohlene Information von Männern über die Möglichkeit einer Früherkennung betont die Patientenautonomie und kann die Basis für ein strukturiertes, qualitätsgesichertes Screening sein.	Keine Änderung des Berichts Zusammenfassung der nachfolgend genannten Argumente
	Analysen in Richtung eines Risiko-adaptierten Früherkennungsprogramms beim Prostatakarzinom fehlen im Vorbericht.	
33	Hintergrund	Kein Änderungsvorschlag

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Prostatakrebs ist der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes und inzwischen auch der häufigste maligne Tumor in Deutschland. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Prognose des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms ist stadienabhängig. Heilungsraten sind bei Männern mit niedriger Tumorlast und lokal begrenztem Tumor am höchsten. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom liegt die krebsspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren bei 90-97%. Die Mortalität ist seit Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken [1]. Die Zeitspanne zwischen dem ersten Nachweis histologischer Veränderungen und dem Auftreten klinischer Symptome beträgt beim Prostatakarzinom mehrere Jahre. Unterschiedliche mathematische Modelle berechnen diese Zeitspanne (sojourn time) zwischen 9,4 und 15,9 Jahren [2]. Dieser lange zeitliche Verlauf bietet die Chance zur Früherkennung. Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebsfrüherkennung für Männer gehört nur die jährliche, digitale rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, dass Männer >45 Jahre mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung >10 Jahren über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden sollten. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen [3]. Diese Empfehlung wurde in ONKOPEDIA übernommen [4]. Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat auf Antrag der Patientenvertretung im März 2019 beschlossen, das IQWiG mit der Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels PSA-Test zu beauftragen. Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht mit Stand vom 20. Dezember 2019 zu dem Fazit, dass das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen sch	Aconsequenz
24	aufwiegt [5].	Ändeman des Desielses
34	Nutzen des PSA-Tests als Screeningmethode Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert wird. Die quantitative PSA-Bestimmung ist ein geeigneter Parameter für die Überwachung von Patienten mit Prostatakrebs. Ergebnisse variieren zwischen den verschiedenen Testverfahren. Seit mehr als 30 Jahren wird die PSA-Testung inzwischen zur Früherkennung bei asymptomatischen Männern eingesetzt. Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter. Seine Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung hängt von der Definition der Schwellenwerte ab [6]. Die Spezifität des Tests sinkt mit dem Alter. Eine Berechnung des Quotienten aus freiem und gesamtem PSA kann die Spezifität bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml erhöhen.	Änderung des Berichts: Ergänzung von Beispielen für die Morbidität des Prostatakarzinoms ohne Screening im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses"

ndex	Wortlaut	der Stell	ungnahme					Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Basis feste haben eine Prostataka prospektiv Die Ergeb zum Einfle zusammer	er Messint en höheren erzinoms a ven, rando nisse der uss eines a ngestellt.	ervalle. Die n prädiktiven ds Einzelme misierten kl drei größten	se beiden I n Wert zur ssungen. A inischen St , prospekti auf die Mon	Berechn Entdeck Allerding tudien v v randor rtalität s	es sind sie nic alidiert. misierten Stu ind in Tabell	en cht in dien	
	Studie	Patienten Alter	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Prostata- karzinom²	PK Mortali	
	PLCO 2009 [7]	55 – 74	Beobachtung	DRU + PSA6	76.693	(HR³) 9,9 vs 11,1	1,09 ⁹ n. s. ⁸	
	ERPSC [8]	55 – 69	Beobachtung	PSA ⁷ alle 4 Jahre	162.243	6,0 vs 10,2	0,79 p = 0,04	
	CAP [9]	50 - 69	Beobachtung	PSA ⁷ einmalig	408.825	3,6 vs 4,3	0,96 n. s.	
	Screening zusammer - Das Vorg Bezug auf Design vo Versorgur - Das Scre	mit Einsc ngefasst w gehen in c PSA-Sch n ERPSC ng in Deut tening stei urzinome.	erden: len Studien: wellenwerte entspricht v	SA-Tests k ist nicht ein e und Unter weitgehend e nachgew	önnen fonnen fon nheitlich rsuchung der pral iesener	olgendermaß , vor allem ingsintervalle. ktischen	n	
	Analyse d Hazard Ra Inzidenzdi Cut-off-W - Das Scre Ergebnisse	er Studier atio von 0, ichtequoti fert von 4 eening hat e sind kon	n mit geringe 79. Im Vorb ent (IDR) m ng/ml berec keinen Einf sistent in de	em Verzerr bericht des it 0,68 (KI hnet. luss auf die en großen S	rungspot IQWiG 0,51-0, e Gesam Studien,	89) bei einen atmortalität. l	ner n Diese	
	Patienten am Prostat Kontrolle Prostatekt Prostatekt statt fokus antiandrog durch die höheren D	in fortgesstakrebs, b der malig omie plus omie, Bes ssierter Be gene Beha Früherker betektionss	enötigen abe nen Erkrank Lymphader trahlung mi strahlung oc ndlung oder unung erreic rate lokalisie	tadien sterker intensiver intensiver ung durch nektomie ste Einschlusder Brachy frühzeitighte Stadien erter Karzin	pen mög ere Beha z. B. rac tatt allei es der Ly therapie e Chemo everschie nome ka	licherweise i ndlung zur	er wege ge e er pie-	

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	heute gültigen multimodalen Therapien zur Validierung dieser Annahme liegen nicht vor.	-
35	Schaden des PSA-Tests als Screeningmethode Die direkte, physische Belastung der Männer durch die PSA-Testung ist gering. Die PLCO-Studie hat die mit der Blutentnahm für die PSA-Testung assoziierten Komplikationen für den Patient quantifiziert [14]. Bei 26,2/10.000 Untersuchungen wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert: Schwindelgefühl, Hauteinblutung, Hämatom, Kollaps. Für die DRU wurden bei insgesamt 0,3/10.000 Untersuchungen Komplikationen wie Blutu oder Schmerzen dokumentiert. Die in einer Metaanalyse erfassten, häufigsten Komplikationen de Prostatabiopsie sind Hämotospermie (20%), Schmerzen (5,7%) u Fieber (4,0%) [11, 15]. Die Raten sind in den Studien etwas unterschiedlich, auch abhängig vom Erfassungszeitpunkt. Überdiagnostik und Übertherapie sind wahrscheinlich die wichtigsten negativen Folgen der Früherkennungsmaßnahmen zu Prostatakarzinom. Die Rate der klinisch insignifikanten Malignor ist deutlich höher als bei anderen Früherkennungsprogrammen [1 Ein Teil der durch die Früherkennung entdeckten Prostatakarzino wird nicht zum Tod des Patienten führen. Die Schätzungen zur Überdiagnostik schwanken erheblich, auch abhängig von den jeweils angewandten Definitionen. Die publizierten Raten liegen zwischen 20,7 – 50,5% [11]. Im Vorbericht des IQWiG werden Zahlen von 35 – 60% genannt. Überdiagnostik kann zu Übertherapie führen. In frühen Stadien d Prostatakarzinoms bestehen heute unterschiedliche, prognostisch gleichwertige Behandlungsstrategien [2, 3, 6]. Die Relevanz der unterschiedlichen Strategien, auch in Bezug zum PSA-Screening, im deutschen Versorgungstext nicht klar. Die PREFERE-Studie z Evaluation der verschiedenen Optionen einschl. aktiver Überwachung (Active Surveillance) musste 2017 abgebrochen	en ng er nd m ne 6]. me es ist
36	Konzepte für ein Risiko-adaptiertes Screening Es gibt einige gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms [17, 18]. Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die relative Erkrankungsrisiko sind in Tabelle 2 zusammengefasst. **Tabelle 2: Faktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko beim Prostatakarzin** Risikofaktor Anmerkung Familier **Genetische Aberrationen Mutation HOXB13 G84E **BRCA2 Mutationen **positive Familienanamnese zwei direkt betroffene Angehörige **chronische Prostatitis sexuell übertragbare Erkrankungen und Prostatitis Der Einfluss von Rauchen und von Adipositas auf die Inzidenz der Prostatakarzinoms ist nicht eindeutig. Männer mit Klinefelter Syndrom haben ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Prostatakarzinom. Ob sich diese Situation durch eine frühzeitige Testosteronsubstitution ändert, ist nicht geklärt. Die britische IMPACT-Studie zur Früherkennung von Prostatakarzinomen bei männlichen Trägern von BRCA1 bzw.	Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben. 1 2,6 10,9 1,4

Index	Wortlaut der Stellungnahme Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz		
	BRCA2 Mutationen sieht ein PSA-basiertes Screening ab dem 40. Lebensjahr vor [19].	-	
37	Diskussion Die im Vorbericht des IQWiG präsentierten Daten stimmen weitgehend mit den seit >10 Jahren national und international diskutierten Ergebnissen großer Einzelstudien und von Metaanalysen überein. Inhaltlich zu diskutieren sind: Endpunkte Die in Deutschland etablierten, z. T. qualitätsgesicherten Krebsfrüherkennungsprogramme für Darm- und Brustkrebs basieren auf Daten direkt vergleichender Studien mit dem Nachweis einer Senkung der krebsspezifischen Mortalität. Die Daten zum Screening auf Haut- und Gebärmutterhalskrebs wurden in indirekt vergleichenden Studien erhoben. Für das Hautkrebsscreening fehlen Daten zum Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität. Der Endpunkt "Gesamtmortalität" ist (selbstverständlich) patientenrelevant, aber vor allem bei älteren Patienten durch	Kein Änderungsvorschlag	
	zahlreiche Kofaktoren als Confounder belastet. Der Endpunkt krebsspezifische Mortalität ist besser geeignet, den direkten Einfluss eines Screenings zu beurteilen.		
38	Patientenautonomie Nach intensiven Diskussionen hat sich die deutsche S3 Leitlinie zu dieser Empfehlung entschlossen: Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollten über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen. Die Formulierung wurde auch in ONKOPEDIA übernommen. Die Empfehlung stellt die Patientenautonomie in den Vordergrund. Prostatakrebs ist mit großen Ängsten belastet, z. T. vor Folgen der Erkrankung, aber auch vor Folgen der Therapie. Deshalb ist das sog. "graue" Screening so verbreitet. Um den Ängsten der Männer angemessen zu begegnen, ist es wichtig, hier nicht durch eine wenig differenzierte ablehnende Haltung oder gar ein generelles Verbot weitere Verunsicherung zu schaffen. Nur eine umfassende und strukturierte Aufklärung im Rahmen eines qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramms mit Einschluss des PSA-Tests kann sicherstellen, dass die Männer und deren Familien sich bei dieser Thematik nicht allein gelassen fühlen.	Kein Änderungsvorschlag Die zitierte S3-Leitlinie [2] enthält nicht nur die von der DGHO zitierte Empfehlung, sondern auch das Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Im Sonder- votum empfiehlt die DEGAM, Männer nicht aktiv auf das Prostata- karzinomscreening anzusprechen, sondern Männer nur dann über die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinom- screenings zu informieren, wenn diese von sich aus nach Informationen dazu fragen.	
39	Risiko-adaptiertes Screening Die bisher in Deutschland etablierten Früherkennungsprogramme beruhen fast ausschließlich auf den Risikofaktoren Alter und Geschlecht. In der aktuellen Diskussion über die Einführung eines Screenings für Lungenkrebs mittels Low-Dose-Computertomographie wird erstmals über eine Basierung auf Risikofaktoren diskutiert. Derartige Ansätze sind auch beim Prostatakarzinom sinnvoll. Risikofaktoren wie BRCA-Mutationen	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	oder familiäre Belastung sind geeignet, Hochrisikopersonen frühzeitig zu identifizieren und zusätzlich in ein eigenes, qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm aufzunehmen. Modell kann das Screening beim Mammakarzinom sehen.	
40	Literatur 1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: http://www.gekid.de 2. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al.: Lead times and overdiagnostis in prostate-specific antigen screening: importance of	-
	methods and context. J Natl Cancer Inst 101:374-383, 2009. DOI: 10.1093/jnci/djp001 3. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf	
	4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom	
	5. https://iqwig.de/de/projekte- ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s19- 01-prostatakarzinom-screening-mittels-psa-test.11857.html	
	6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment With Curative Intent. Eur Urol 71:618-629, 2017. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003	
	7. Pinsky PF, Miller EA, Prorok P et al.: Extended Follow-Up for Prostate Cancer Incidence and Mortality Among Participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Cancer Screening Trial. BJU Int 123:854-860, 2019. DOI: 10.1111/bju.14580	
	8. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M et al.: A 16-yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol 76:43-51, 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009	
	9. Martin RM, Donovan JL, Turner EL et al.: Effect of a Low- Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA 319:883- 895, 2018. DOI:	
	10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004720 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794, DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3	
	11. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S et al. for the US Preventive Services Task Force: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the	
	US Preventive Services Task Force JAMA 319:1914-1931, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.3712	
	12. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al.: Prostate Cancer Screening With Prostate-Specific Antigen (PSA) Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ 362, k3519, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k3519	
	13. Pinsky PF, Miller EA, Prorok P et al.: Extended Follow-Up for Prostate Cancer Incidence and Mortality Among Participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Cancer	

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Screening Trial. BJU Int 123:854-860, 2019. DOI: 10.1111/bju.14580	_
	14. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360:1310-1319m 2009. DOI:10.1056/NEJMoa0810696	
	15. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ et al.: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 60:826-830. 2002. PMID:12429309 16. Krebsfrüherkennung in Deutschland. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4, 2014.	
	https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherken nung/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB- FINAL.pdf	
	17. Cooney KA: Inherited Predisposition to Prostate Cancer: From Gene Discovery to Clinical Impact. Trans Am Clin Climatol Assoc 128:14-23, 2017. PMID: 28790484 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525420/	
	18. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE: Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt "Familiäres Prostatakarzinom". Urologe A 53:1779-1985, 2014. DOI: 10.1007/s00120-014-3617-y	
	19. Bancroft EK, Page EC, Castro E et al.: Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. Eur Urol 66:489-499, 2014. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003	
Deutsche	Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	
41	Zur Beantwortung der vom G-BA beauftragten Fragestellung gehört, unter Zuhilfenahme der korrekten Suchkriterien, die korrekte Auswahl aller für diese Fragestellung relevanten Publikationen und Informationsquellen. Es ist darüber hinaus klarzustellen, dass der PSA-Wert einen unbestrittenen Wert für die Senkung der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit und dem Auftreten fortgeschrittener metastasierter Erkrankungshäufigkeiten hat. Dies zeigt sich bereits in den "systematischen Reihenuntersuchung" mittels PSA. Die heute praktizierte risikoadaptierte PSA-Diagnostik und -Interpretation ermöglicht die signifikante Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Sterblichkeit bei gleichzeitiger Reduktion unerwünschter Ereignisse.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
	Eine pauschale Verurteilung des PSA-Wertes als "wertlos", wie in der Laienpresse unter Bezug auf Ihren Vorbericht hin erfolgt, ist auf Grund der guten Daten in keinem Fall ableitbar oder haltbar. In dem Abschlussbericht haben Sie die Möglichkeit, dies zu berücksichtigen und den PSA-Wert sachlich ausgewogen, mit allen Facetten, darzustellen. In den Lebenswissenschaften ist nichts mit Wirkung ohne Risiken und Nebenwirkungen.	
	Auf Grund der Erfahrungen mit dem Vorbericht in der öffentlichen Wahnehmung empfehlen wir dringend die Schlussfolgerung entsprechend so zu verfassen, dass der informierte Bürger nicht bevormundet wird und falsche Schlüsse zieht, sondern für sich klug entscheiden kann wie er für sich Nutzen/Nebenwirkungen des PSATest abwägt.	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz		
	Gerne stehe ich Ihnen für ein persönliches Gespräch jederzeit zur Verfügung. Professor Dr. Maurice Stephan Michel (Generalsekretär)	•		
42	Allgemeine Anmerkungen Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler, sehr geehrte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG, sehr geehrte Damen und Herren, der Titel "Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test" sowie der Auftrag und die Auftragskonkretisierung des G-BA zielen medizinisch und wissenschaftlich betrachtet zweifelsfrei darauf ab, alle darunter zu summierenden und zu analysierenden Aspekte zu bewerten und sachlich darzustellen. Der nun vorgelegte Vorbericht wird dieser Fragestellung wissenschaftlich nur teilweise gerecht. Die Übertragung von Erkenntnissen aus Studien, deren Studienprotokolle vor Jahrzehnten definiert wurden und mit dem heutigen Einsatz des PSA-Wertes nichts gemein haben, ist für die aktuelle Beurteilung der Frage nur sehr bedingt geeignet. Darüber hinaus werden Studien, die die großen medizinischen Fortschritte in der Indikation, Durchführung und den Konsequenzen einer Prostatakarzinomfrüherkennung darstellen, nicht berücksichtigt.	Kein Änderungsvorschlag Es werden keine konkret einzuschließenden Studien genannt.		
43	Für den Bericht werden der Effekt von möglichen Nebenwirkungen einer Prostatabiopsie sowie die Auswirkung einer möglichen Übertherapie analysiert. Eine Analyse der Daten zu den Auswirkungen einer Unterlassung des PSA-Tests ist hingegen nicht erfolgt. Dies ist für eine Nutzen/Schadenanalyse des PSA-Tests zu der Sie beauftragt wurden jedoch zwingend erforderlich.	Keine Änderung des Berichts Es ist richtig, dass es für eine Analyse des Nutzens und Schadens des PSA- Screenings zwingend erforderlich ist, die Aus- wirkungen einer Unter- lassung des PSA-Tests zu analysieren. Dazu wurden für den Vergleich PSA- Screening versus kein PSA-Screening RCTs herangezogen. Leider wurden zu unerwünschten Ereignissen sowie der Lebensqualität keine (verwertbaren) Daten berichtet.		
44	Die gezogenen Schlussfolgerungen in dem Vorbericht sind weder in Einklang mit den existierenden Studien noch mit den von Ihnen vorgestellten Daten zu bringen. Es zeigten sich zwar keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, jedoch sehr wohl Vorteile in Bezug auf die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit sowie für das Auftreten von metastasierten Erkrankungen. Die von Ihnen angeführte Argumentation zum Schaden von Überdiagnosen bspw. durch Ängste der Patienten wird anhand von Zahlen nicht objektiviert. Im Gegenteil, in wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die psychische Belastung sowie die	Keine Änderung des Berichts Es ist davon auszugehen (sprich: augenscheinvalide), dass Männer die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung als belastend empfinden. Die psychische Belastung durch eine Biopsie spielte		

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Lebensqualität nach einer vermeintlich "unnötigen" Biopsie gleich ist mit der bei Patienten ohne Biopsie.	bei der Beurteilung des Schadens von Überdiag- nosen keine Rolle.
45	Es ist gut statistisch belegt, dass das Unterlassen des PSA-Tests zu einer starken Zunahme der, für Patienten sehr leidensreichen, metastasierten Erkrankungsformen beim Prostatakarzinom führt. Dies bedeutet in der Konsequenz u.a. eine relevante Zunahme der Behandlungskosten dieser, dann über Jahre, palliativen Behandlung.	Kein Änderungsvorschlag
46	In Bezug auf das prostatakarzinomspezifische Überleben sowie auf die Diagnostik metastasierter Prostatakarzinome zeigte sich ein Vorteil für das PSA-Screening. Genau dieser Umstand ist auch für den Patienten von großer Bedeutung. Ein Leben mit symptomatischen Metastasen und damit dauerhafter, belastender Systemtherapie mit häufig initialer Chemotherapie ist sehr belastend und könnte durch den sinnvollen (rechtzeitigen) Einsatz des PSA-Screenings in den meisten Fällen vermieden werden.	Es ist nicht nachgewiesen, dass das Auftreten von Metastasen durch das PSA-Screening in den meisten Fällen vermieden werden kann. Aus den eingeschlossenen Studien geht hervor, dass das PSA-Screening etwa ein Drittel der metastasierten Prostatakarzinome verhindern kann: Ohne PSA-Screening treten Metastasen bei 9 Prostatakarzinompatienten pro 1000 Männern auf, mit PSA-Screening treten Metastasen bei 6 Prostatakarzinompatienten pro 1000 Männern auf.
47	Völlig unbeachtet in Ihrer Bewertung blieben die volkswirtschaftlichen Auswirkungen einer (zu) späten Tumordiagnostik im bereits symptomatisch metastasierten Pat. und deren Folgekosten. Bei jährlich ca. 14000 Todesfällen durch das PCA gehen vorsichtige Schätzungen von ca. 3-4 Mrd €allein für diese Patientengruppe aus; ca.10% des gesamten jährlichen Arzneimittelbudget (Angaben GKV-Spitzenverband).	Keine Änderung des Berichts Eine ökonomische Bewertung war nicht Bestandteil des Auftrages durch den G-BA.
48	Der PSA-Test ist dank großer medizinischer Weiterentwicklungen seit Jahren "nur noch" einer der Bausteine, die gemäß S3-Leitlinien in Deutschland zur Früherkennung des Prostatakarzinoms zur Anwendung kommen. Vielmehr geht es um eine Empfehlung und das Anbieten eines PSA-Test für Männer ab 45 Jahren als eine Methode der Ermittlung, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein klinisch relevantes Prostatakarzinom vorliegt oder nicht. Hierbei erfolgt gemäß S3-Leitlinie eine Aufklärung über Schaden und Nutzen sowie eine kritische Risikobeurteilung. Insbesondere die Patientenpräferenz und die Begleiterkrankungen sowie die Lebenserwartung (größer 10 Jahre) des einzelnen Patienten werden berücksichtigt. Bei auffälligem PSA-Wert hat eine patientenbezogene Interpretation zu erfolgen, die zu Kontrollen, einem transrektalen Ultraschall oder einem multiparametrischen Kernspintomogramm (mpMRT) der	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Prostata oder zu einer Biopsie führt. Im Falle einer positiven Biopsie erfolgt eine individualisierte Beratung über das weitere Vorgehen, das auch Aktive Überwachung sein kann. Wenn ein aufrichtiges Interesse seitens der Politik und des G-BA an der Klärung des Nutzens einer, der aktuellen Versorgungsrealität entsprechenden, leitliniengerechten Prostatakarzinomfrüherkennung besteht, muss die heutzutage übliche risikoadaptierte, individualisierte Prostatakarzinomfrüherkennung mittels der Kombination von PSA, urologischer Untersuchung, ggf. transrektalem Ultraschall (TRUS) und, aufgrund der hohen diagnostischen Aussagekraft etabliertem, mpMRT betrachtet werden.	
49	Die Deutsche Gesellschaft für Urologie bedauert sehr, dass die aus der Auftragskonkretisierung des G-BA abzuleitenden Aspekte und wissenschaftliche Analysen in dem Vorbericht nur teilweise (einseitig fokussierend) eingeflossen sind. Dies führt zu einer falschen Schlussfolgerung, die dem unbestrittenen Wert des PSA-Test nicht gerecht wird. Die daraus teilweise resultierenden Negativ-Berichte in den Medien zum "Prostatakrebsscreening mittels PSA-Test" (S19-01) sind nicht geeignet, Patienten sachlich zu informieren und erschweren eine kluge informierte Entscheidung der Patienten zum PSA-Test. So haben große überregionale Printmedien mit der Überschrift "PSA-Wert nutzlos" berichtet. Eine sich negativ auswirkende Diagnose- und Therapieverschleppung bei Prostatakrebs sollte evidenz-, experten- und betroffenenbasiert bewertet werden, bevor eine medizinische Maßnahme in der Öffentlichkeit vorschnell fehlbeurteilt wird. Der Schaden durch eine zu späte Diagnose im dann häufig metastasierten Erkrankungsstadium ist für den Betroffenen unumkehrbar. Oft bedeutet dies gleichzeitig hohe Behandlungskosten und sehr großes Leiden durch Schmerzen und eingeschränkte Mobilität durch Metastasen und Nebenwirkungen einer systemischen Krebstherapie. Daher empfehlen wir dringend, die im Vorbericht fehlenden Aspekte und wissenschaftlichen Analysen in die Bewertung und den Abschlussbericht einfließen zu lassen. Sowohl die mit der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms betrauten Ärzte als auch die Betroffenen sind sicher, dass so der Nutzen der modernen risikoadaptierten Prostatakarzinomfrüherkennung, in welcher der PSA-Wert einen	Keine Änderung des Berichts Zusammenfassung der nachfolgend genannten Argumente
	elementaren Baustein darstellt, deutlich erkennbar wird. Nur so kann man der Selbstbestimmung der Patienten und dem Leben der jährlich rund 60tausend neuerkrankten Männern in Deutschland gerecht werden. Ob die Politik aus der Datenlage ableiten wird, dass der PSA-Test fester Teil der gesetzlichen Früherkennung wird und damit ein bevölkerungsweites PSA-Screening verfolgt wird, oder ob der PSA-Wert akzeptierter und etablierter Teil einer Krebsvorsorge des gut informierten interessierten Einzelnen wird, bleibt ab zu warten. In jedem Fall ist eine Schlussfolgerung, der PSA-Wert sei wertlos oder generell nur schädlich und daher generell abzulehnen anhand der Daten nicht ableitbar und darf somit nicht seriös behauptet werden.	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Weiterführende spezifische Anmerkungen zu dem Vorbericht finden sich unter der Rubrik Stellungname. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie hofft, dass die Chance zur korrekten wissenschaftlichen Bearbeitung der vom G-BA beauftragten Fragestellung aufgenommen und von Ihnen verantwortungsbewusst bearbeitet wird. Dazu gehört auch, dass auf Basis der randomisierten Screening-Studien eine Abschätzung für den Wert einer PSA-gestützten Früherkennung (durch Berücksichtigung der "Kontamination" in den Kontrollgruppen) vorgenommen wird. Oberstes Ziel aller Beteiligten muss ein zeitgemäßer, sachlicher und angemessener Umgang mit dem Thema Früherkennung des häufigsten Tumors des Mannes sein. Hierbei muss der unbestreitbare Nutzen des PSA auch abgebildet sein.	
50	Seite 5, 4.1 Anmerkung: Einschluss und Ausschluss von Studien: Die CAP-Studie wurde ausgeschlossenen, da bis zu 30% der Praxen kein Einverständnis zur Studienteilnahme erteilten. Als weitere Schwäche dieser Studie wird die hohe Kontamination in der Kontrollgruppe angeführt, also dass Männer sich dennoch dazu entschieden haben, einen PSA-Test durchführen zu lassen. Unserer Meinung nach hätten diese Daten jedoch in die Analyse eingehen müssen. Auch wenn es sich um eine nicht verdeckte Cluster-Randomisierung handelt, sind es (neben den Ergebnissen der Stockholm-Studie) die neusten verfügbaren Studienergebnisse (Publikation aus 2018). Die als nicht adäquat empfundene Randomisierung müsste stattdessen in der Beurteilung des Risikos für Bias Beachtung finden. Die Nichtbeachtung von 400.000 Patientendaten halten wir für nicht vertretbar.	Keine Änderung des Berichts Es ist in der Tat zu bedauern, dass die Studienergebnisse von 400 000 Männern nicht verwertbar sind. Angesichts des Ausmaßes der (potenziellen) Selbstselektion erscheint es nicht angemessen, dies als Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Abgesehen davon würden die Daten der CAP-Studie auch deshalb nicht in den Analysen berücksichtigt werden, weil der Anteil der Männer, die am Screening teilnahmen, nur 38 % betrug (siehe Abschnitt A4.2.2).
51	Darüber hinaus bleibt im Sinne der Konsistenz zweifelhaft, ob der Einschluss der PLCO-Studien sinnvoll war. Hier haben neuere Untersuchungen eine Kontamination der Kontrollgruppe von bis zu 90% gezeigt![1] Sie kann allenfalls für die Evaluation der Komplikationen nach Prostatabiopsie berücksichtigt werden.	Änderung des Berichts: Ergänzung einer Erläuterung zur Konsequenz einer Nichtberücksichtigung der PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2 Es ist richtig, dass die PLCO wegen der hohen Kontamination in der Kontrollgruppe als problematisch einzustufen ist. Die Kontamination in der Kontrollgruppe ist jedoch kein Merkmal der Studie,

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		sondern der Studien- population, und ist daher kein sinnvolles Kriterium für den Ein- oder Aus- schluss von Studien. Denkbar wäre eine Nichtberücksichtigung der PLCO (und anderer Studien mit einer sehr hohen Kontamination) in den Analysen. Dies würde jedoch bezüglich aller Endpunkte zum qualitativ gleichen Ergebnis führen.
52	Der vorliegende IQWiG-Vorbericht schließt nur Studienpublikationen in deutscher und englischer Sprache ein. Diese Limitation kann man diskutieren, wobei alle existierenden Publikationen zum Thema in englischer Sprache vorliegen. Jedoch wurde die neuste Publikation zu ERSPC Spanien fälschlicherweise ausgeschlossen. Die Publikation ist in englischer Sprache verfasst und gehört damit eingeschlossen; nicht wie auf Seite 67 mit Ausschlussgrund E6 dargestellt. [Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). Prostate Cancer Prostatic Dis 2014; 17(2): 187-191]. Damit sind die neusten Auswertungen der ERSPC Spanien im IQWiG-Bericht nicht enthalten.	Änderung des Berichts: Die Publikation Lujan 2014 [81] wird einge- schlossen. Die Ergebnisse der ERSPC Spanien in den Berichtstabellen bleiben unverändert, da diese aus der Publikation Hugosson 2019 [18] mit der längsten Nachbeobachtung stammen. Somit hat der Einschluss der Publikation Lujan 2014 keine Aus- wirkungen auf die Ergebnisse sowie das Fazit.
53	Zudem handelt es sich bei den eingeschlossenen RCTs auch um epidemiologische Studien, die nicht nur den artifiziellen Bedingungen klassischer RCTs unterliegen, sondern auch der Gesamtheit der Einflüsse aus dem jeweiligen Gesundheitssystem. Für Deutschland haben wir uns die altersstandardisierten Raten aus der Todesursachenstatistik aus dem Robert Koch-Institut erbeten (anbei). Von der maximalen Sterblichkeit von 29,8 Fällen pro 100.000 im Jahr 1994 ausgehend, sieht man einen Rückgang auf 18,8 Fälle pro 100.000 im letzten verfügbaren Jahr 2017. Damit ist die Mortalität in der PSA-Ära relativ um ca. 37% zurückgegangen. Einen Effekt in dieser Größenordnung muss man auch in anderen nationalen Kollektiven im Vergleichsarm erwarten. Damit sinkt die Chance, einen Effekt durch die Intervention zu zeigen, bzw. der gezeigte Effekt wird als zu gering eingeschätzt.	Kein Änderungsvorschlag Ergänzende epidemiologische Daten haben nicht die notwendige Ergebnissicherheit, um die Effektgröße genauer bestimmen zu können als mit RCTs [43].
54	Darüber hinaus war keine der Studien oder Metaanalysen dafür ausgelegt, eine Reduktion der Gesamtmortalität nachzuweisen. Dies als Argument für einen fehlenden Nutzen bzw. die Relativierung des Nutzens in Bezug auf die prostatakarzinom-spezifische Mortalität heranzuziehen, muss daher als methodisch fragwürdig angesehen werden.	Keine Änderung des Berichts Zur Relevanz des End- punkts Gesamtmortalität siehe oben – Würdigung in Zeile 4

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Die fehlende statistische Signifikanz des Effekts bezüglich der Gesamtmortalität war nicht das Argument dafür, infrage zu stellen, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt. Das entscheidende Argument dafür war die hohe Anzahl konkurrierender Todesursachen im Erkrankungsalter (median 72 Jahre).
55	Vorgeschlagene Änderung: Der Einschluss der PCLO-Studie weckt erhebliche methodische Zweifel. Diese Limitation sollte zumindest ausführlich diskutiert werden. Weiterhin sollten die weiteren eingeschlossenen Studien ebenfalls auf eine hohe Kontaminationsrate in den Kontrollgruppen untersucht werden. Einige Autorenanfragen wurden gestellt (Tabelle 9; A3.1.2.3.3), ggf. könnten diese hinsichtlich der Kontamination erweitert werden.	Änderung des Berichts: Ergänzung einer Erläuterung zur Konsequenz einer Nichtberücksichtigung der PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2 siehe oben – Würdigung in Zeile 51 Die Auswirkung der Kontamination der PLCO und der ERSPC Finnland wurde bereits im Abschnitt 4.5.2 diskutiert, die Entscheidung, diese beiden Studien trotz der hohen Kontamination in den Analysen zu berück- sichtigen, im Abschnitt A4.2.2. Der Vorschlag, Autorenanfragen zu stellen, um die Kontami- nationsraten der Studien ohne Angabe dazu in
		Erfahrung zu bringen, ist nachvollziehbar. Allerdings wurde in mehreren ERSPC-Publikationen erklärt, dass die Daten nicht erhoben wurden [6,80]. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Kontaminationsraten mittels Autorenanfragen ermittelt werden können.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
56	Seite 13; 4.6 Tabelle 2; 4.5.8 Anmerkung:	Keine Änderung des Berichts
	Unter Punkt 4.6 (Seite 13) im Bericht wird in einer Tabelle eine Bewertung jedes einzelnen Endpunkts wahrgenommen. Überdiagnosen mit Screeningschäden werden hier mit zwei Pfeilen negativ bewertet und mit Komplikationen aus Prostatabiopsien sowie Übertherapien begründet. In Ihrem Bericht wird die Zahl der Komplikationen mit 2 % beziffert und es werden keine Todesfälle angegeben.	Die Zeichen in der Land- karte der Beleglage geben die Aussagesicherheit an, nicht die Gewichtung der Endpunkte.
57	Seite 12	Keine Änderung des Berichts
	Vorgeschlagene Änderung: Hier sollte differenzierter auf die Komplikationen eingegangen werden. Die Zahl ist insgesamt sehr niedrig und zeigt die hohe Standardisierung und Sicherheit der Probeentnahme auf. Zudem sollten die Komplikationen klassifiziert werden. Für postoperatives Fieber oder blutigen Urin (Makrohämaturie) sind einfache Maßnahmen zumeist ausreichend. Viele Komplikationen (wie o.g. Makrohämaturie, Hämatospermie) sind selbstlimitierend und bedürfen keiner Therapie. Besonders interessant wäre, die Häufigkeit schwerer Komplikationen zu beziffern (bspw. Sepsis). Diese Zahl ist um ein vielfaches geringer. In der Tabelle 2 unter 4.5.8. wird bspw. Sepsis als Komplikation aufgeführt, findet jedoch kein zweites Mal im Bericht Erwähnung.	In den Publikationen der relevanten Studien wurden keine detaillierten Daten zu den Biopsiekomplikationen berichtet, auch keine Ergebnisse zur Häufigkeit schwerer Biopsiekomplikationen wie z. B. einer Sepsis. Es ist jedoch bekannt, dass Prostatabiopsien (selten) zu Sepsis führen können [24-26].
58	Seite 18 Auch die Annahme, dass Therapiekomplikationen lebenslang bestehen bleiben (Seite 18), ist zu pauschal getroffen und müsste differenzierter diskutiert werden. Das IQWiG diskutiert zwar die unterschiedlichen Schäden, welche durch die verschiedenen Therapiemodalitäten entstehen (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, aktive Überwachung, beobachtendes Abwarten) sowie die Unterschiede im zeitlichen Auftreten, dies spiegelt sich aber nicht ausreichend in der Nutzenbewertung wieder.	Keine Änderung des Berichts siehe oben – Würdigung in Zeile 16
59	Anmerkung: Die Argumentation bzgl. Übertherapien ist nicht neu und auch in der Realität sicherlich eine Herausforderung im klinischen Alltag. Vorgeschlagene Änderung: Hier ist v.a. die einseitige Berichterstattung, anscheinend ohne Einbindung klinischer Expertise, problematisch. Eine präzise Vorhersage, welcher Patient von einer Therapie profitiert, ist trotz verschiedener Werkzeuge zur Risikobeurteilung nicht sicher möglich. Hier gilt eine individuelle Beratung des Patienten als essentiell. Nutzen sollten systematisch (lokale Therapie vs. systemische Therapie) bewertet werden. Im Gegensatz dazu steht bspw. die Belastung durch wiederholte Biopsien oder durch eine medikamentöse Tumortherapie (u.a. kognitive Beeinträchtigungen der Androgendeprivation) im metastasierten Stadium, einhergehend mit schweren Nebenwirkungen durch z.B. eine Chemotherapie. Zudem ist die medikamentöse Therapie, die oft über Jahre	Keine Änderung des Berichts Der relevante Vergleich ist Prostatakarzinom- screening mittels PSA- Test versus kein Prostatakarzinom- screening mittels PSA- Test. Der Vergleich lokale Therapie versus systemi- sche Therapie ist nur für die Population der Männer relevant, die von der früheren Behandlung profitieren können. Das sind vor allem die Männer

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	durchgeführt wird, auch aus gesundheitsökonomischer Sicht extrem kostenintensiv.	mit einem Prostata- karzinom, die zu einem Zeitpunkt identifiziert werden können, zu dem das Prostatakarzinom kurativ behandelt werden kann, und zu einem späteren Zeitpunkt Metastasen entwickeln würden, dann also nicht mehr kurativ behandelt werden könnten. Genau diese Population kann mittels Screeningtest aber nicht präzise identifiziert werden – wie die Stellung- nehmenden selbst zutref- fend festgestellt haben.
60	Seite 37; Tabelle 14 Anmerkung: Anzahl Screeninguntersuchungen / Bezug zu den Leitlinien Die Anzahl der Screeninguntersuchungen variierte stark in den Studien (1-10). Die einmalige Durchführung eines PSA-Testes scheint viel zu gering. Zudem werden die aktuellen Empfehlungen in den deutschen Leitlinien hier nicht entsprechend aufgearbeitet. Vorgeschlagene Änderung: Hier sollte das standardmäßige Vorgehen in Deutschland, wie es auch in den Leitlinien empfohlen ist, in der Interpretation berücksichtigt werden. Hier werden folgende Empfehlungen ausgesprochen: 1. "Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen." 2. "Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist. Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre PSA < 1 ng/ml: Intervall: alle 4 Jahre PSA 1-2 ng/ml: Intervall: alle 2 Jahre PSA > 2 ng/ml: Intervall: jedes Jahr Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen."	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben. Zur Anmerkung zur Anzahl der Screeninguntersuchungen siehe oben – Würdigung in Zeile 3
61	Seite 14 Dies muss berücksichtigt werden, da in dem Bericht lediglich von einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren die Rede ist (Seite 14 Punkt 5). Gerade jungen Patienten können aber mithilfe des PSA-Testes medikamentöse Therapien, eine metastasierte Erkrankung oder sogar der Tod durch das Prostatakarzinom erspart	Keine Änderung des Berichts Entscheidend ist nicht, wie alt die Patienten zum Therapiezeitpunkt sind,

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	werden. Dies wird umso deutlicher, wenn man bedenkt, dass das Alter der lokal therapierten Patienten im Mittel bei 64 Jahren liegt.	die lokal therapiert werden konnten, sondern wie alt die Patienten zum Therapiezeitpunkt sind, die von der früheren Behandlung profitieren können. Genau diese Population kann mittels Screeningtest aber nicht präzise identifiziert werden (siehe oben – Würdigung in Zeile 59).
62	Seite 16 Auf Seite 16 nimmt das IQWiG eine Interpretation zum aktuellen Umgang mit dem PSA-Test in Deutschland vor, welche unserer Meinung nach nicht in einen Bericht zur Nutzenbewertung gehört, sondern vielmehr ein politisches Statement darstellt (Abschnitt "Umsetzung des Prostatakarzinomscreenings"). Hier wird vom IQWiG die unabhängige wissenschaftliche Evidenzanalyse zur Forschungsfrage (PSA-Screening versus kein PSA-Screening) mit einer Wertung der vermeintlich aktuellen Praxis zur Prostatakarzinom-Früherkennung vermischt. Die Aussage "(…) es scheint ganz allgemein an der Kompetenz und der richtigen Einstellung zu mangeln" (Seite 16) ist eine Kritik und Affront an den deutschen Ärzten und hat nichts in einem (staatlich geförderten) Evidenzbericht zu suchen.	Änderung des Berichts: Überarbeitung des Kapitels 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" bezüglich der Einschät- zung, wie häufig Männer ergebnisoffen beraten werden, um sich ausrei- chend informiert für oder gegen das Prostatakarzi- nomscreening mittels PSA-Test entscheiden zu können
63	Seite 46 IGWiG-Berechnung des Metastasenrisikos: Der Anteil metastasierter Prostatakarzinome ist um 57 bis 73% erhöht (Tabelle 20, Abbildung 6). Dies wird nicht adäquat berücksichtigt. Vielmehr wird darauf verwiesen, dass keine Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen bei dieser Patientengruppe vorliegen.	Änderung des Berichts: Ergänzung von Beispielen für die Morbidität des Prostatakarzinoms ohne Screening im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" Der Nutzen, der aus der Reduktion des metastasierten Prostatakarzinoms resultiert, wurde angemessen berücksichtigt (siehe Kapitel 5, im Abschnitt "Nutzen des Prostatakarzinomscreenings"). Es wurde nicht darauf hingewiesen, dass Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen bei dieser Patientengruppe fehlen (sprich: bei den Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom), sondern dass Studien zur

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereig- nissen zum Vergleich Screening versus kein Screening fehlen.
64	Seite 49 IGWiG-Berechnung des Überdiagnoserisikos: Laut Zusammenfassung und Kommentar liegt das vom IQWiG berechnete Risiko bei 35 bis 60 pro 1000 Teilnehmern, also bei 3,5-6,0. Dies ist aber in Tabelle 21 (Seite 46) nur für Studien mit einem PSA-Cut-off < 4ng/ml dargestellt. Bei Studien mit einem üblichen Cut-off von >4 ng/ml (wie in Deutschland) liegt der Wert nur bei 7 bis 16 pro 1000 Teilnehmern, also bei 0,7-1,6 %.	Keine Änderung des Berichts siehe oben – Würdigung in Zeile 5
65	Seite 54 Des Weiteren wird auf Seite 54 die Adhärenz der deutschen Patienten und Ärzten zu nichtinvasiven Therapieansätzen (aktive Überwachung und beobachtendes Abwarten) bezweifelt bzw. kritisiert. Dazu werden Daten aus Kohortenstudien herangezogen, welche aber nicht die Gründe für den Wechsel zu einer invasiven Therapie untersuchen. Auch hier stellt sich die Frage, ob dies in diesen Vorbericht hineingehört. In diesem Zusammenhang wird vom IQWiG angezweifelt, dass die S3-Leitlinine von den behandelnden Urologen, insbesondere was die Aktive Überwachung anbelangt, adäquat umgesetzt wird. Es wird behauptet, dass für Deutschland keine Daten existierten. Die seit Jahren vorliegenden Daten der zertifizierten Prostatakarzinomzentren in Deutschland werden in keiner Weise gewürdigt. https://www.onkozert.de/organ/prostata/ Hier kann belegt werden, dass von 2013 bis 2017 die Rate der Patienten, die mit Aktiver Überwachung behandelt werden, von 16 % auf 27 % angestiegen ist (Jahresbericht 2019, Seite 25). Diese Zahlen reflektieren das Real-life-scenario in Deutschland und nicht die im IQWiG zitierte Rate der USA (Ref. 86 im IQWiG-Gutachten). Zudem gibt es klare Kriterien, die den Abbruch einer Aktiven Überwachung definieren. Ein Blick in die USA lohnt sich dennoch, denn nachdem sich 2012 die U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) zunächst gegen ein Screening ausgesprochen hat, wurde diese Empfehlung unter Berücksichtigung der neueren Daten (bspw. der vom IQWiG zitierte Artikel von Fenton et al. sowie von Langzeitergebnissen der ERSPC-Studie) geändert. Ähnlich wie in Deutschland üblich, wird nun Patienten zwischen 55-69 Jahren nach ausführlicher Beratung angeboten, eine individuelle Entscheidung zur Durchführung eines PSA-Testes zu treffen. Es ist zu fordern, dass das IQWiG aus den Screeningstudien Abschätzungen für einen Wert der individuellen Früherkennung vornimmt.	Änderung des Berichts: Heranziehung des Jahresberichts der zertifizierten Prostatakrebszentren in Deutschland [23] im Kapitel 5 bezüglich der Daten zum Anteil der Patienten, die mit beobachtenden Strategien bzw. aktiver Überwachung behandelt wurden Im Bericht wurde nicht die adäquate Umsetzung der S3-Leitlinie [2] angezweifelt, sondern aus dieser zitiert (siehe oben). Weiter wurde im Bericht nicht erklärt, dass keine Daten existieren, sondern dass keine gefunden wurden. Zur individuellen Früherkennung siehe oben – Würdigung in Zeile 7
66	Seite 16 Anmerkung: Vergleich zu anderen Screeningprogrammen. Der PSA-Test wird im Vergleich zum Mammografiescreening diskutiert und im Vergleich schlechter bewertet (Seite 16).	Keine Änderung des Berichts Zum Mammografie- screening gibt es 2

PSA-Screening

Index Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der
	Stellungnahme und Konsequenz
Die in der Meta-Analyse errechnete Effektstärke der Reduktion prostatakarzinom-spezifischer Mortalität bei einem PSA-Cutoff <4 ng/ml mit 3 von 1000 gescreenten Männern liegt in einem Bereich, der bei anderen früheren Screening-Intersuchungen vom IQWiG als wirksam angesehen wird, wie z. B. beim Mammografie-Bericht: 2-6 von 1000 Frauen, bei denem Mammografie als Screening-Methode eingesetzt wurde. Dieser Hinweis findet sich nirgendwo in der Bewertung, wodurch sich der Verdacht einer einseitigen Darstellung aufdrängt. Vorgeschlagene Änderung: Die Betrachtung fällt sehr einseitig aus. In der Literatur konnte zudem gezeigt werden, dass der PSA-Test im Vgl. zu anderen Screeninguntersuchungen bspw. Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge oder zur Zytologie beim Gebärmutterhalskrebs weniger Kosten pro gewonnenen Lebensjahr verursacht und weniger Patienten gescreent werden müssen, um eine Krebserkrankung zu detektieren [2].	IQWiG-Berichte: einen Bericht, in dem die Vor- und Nachteile aufbereitet wurden (P14-02 [30]), und den von den Stellung- nehmenden zitierten Bericht, in dem unter anderem eine Entschei- dungshilfe zum Mammo- grafiescreening erarbeitet wurde (P14-03 [99]). Beide IQWiG-Berichte wurden nach Einführung und Implementation des Mammografiescreenings beauftragt. Sie waren explizit nicht für die Entscheidung für oder gegen die Einführung dieses Screenings konzi- piert. Im Bericht zu den Vor- und Nachteilen des Mammografiescreenings wurde berichtet, dass sich bezüglich der Gesamtmor- talität kein statistisch signifikanter Effekt für das Mammografiescreening im Vergleich zu keinem Mammografiescreening ergab [30]. Die Informa- tion zur Gesamtmortalität wurde nicht in die Entscheidungshilfe aufgenommen, da unter anderem aufgrund begrenzter Power unklar blieb, ob das Mammo- grafiescreening das Leben verlängert, dies von den Patientinnen jedoch mit Blick auf die Reduktion der krebsspezifischen Mortalität als wider- sprüchlich empfunden werden könnte [99]. Es wurde entschieden, die oben beschriebene komplexe Problematik (Ziel der Beauftragung, Interpretation der Ergeb- nisse zur Gesamtmorta-

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Entscheidungshilfe zu thematisieren. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Daten zum Prostatakarzinomscreening und zum Mammografiescreening in vergleichbarer Weise berichtet wurden. Der Unterschied besteht darin, dass im Vorbericht zum Prostatakarzinomscreening diese Ergebnisse im Kapitel "Einordnung des Arbeitsergebnisses" erläutert wurden, während eine solche Einordnung für die Berichte zum Mammografiescreening als nicht auftragsgemäß eingeschätzt wurde.
67	Literaturverzeichnis: 1. Shoag, J.E., S. Mittal, and J.C. Hu, Reevaluating PSA testing rates in the PLCO Trial. The New England journal of medicine, 2016. 374(18): p. 1795. 2. Crawford, E.D. and PA. Abrahamsson, PSA-based screening for prostate cancer: how does it compare with other cancer screening tests? European urology, 2008. 54(2): p. 262-273.	-
Deutsche	Röntgengesellschaft (DRG)	
68	Daten der aktuell laufenden PROBASE-Studie (50.000 Teilnehmer; größte nationale und drittgrößte internationale PSA-Screening-Studie) werden den Stellenwert des PSA-Screenings und auch möglicherweise eine Einbindung der multiparametrischen MRT in Deutschland mit entsprechender Evidenz bestimmen und neu definierten können [Arsov et al. 2013 Eur Urol]. Erste Ergebnisse werden dieses Jahr erwartet. In diesem Rahmen ist es unverständlich, warum das IQWiG zum jetzigen Zeitpunkt eine Bewertung des PSA-Testes im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung vornimmt. Aufgrund hoher Evidenz ist die MRT-Diagnostik mittlerweile ein Grundpfeiler der Prostatakarzinomdetektion bei Männern ab dem 55. Lebensjahr mit auffälligem PSA-Test [u.a. aktuelles Cochrane Review; PRECISION-, PROMIS-, FUTURE-, MRI-FIRST- und 4M-Studien]. Bereits vor der ersten Biopsie, dem PSA-Test also direkt nachgeschaltet, ist die MRT mittlerweile fester Bestandteil der aktuellen internationalen Leitlinien [s. EAU Guideline zum Prostatakarzinom]. Durch eine qualitative (multiparametrische) MRT-Untersuchung können klinisch signifikante Prostatakarzinome früher und besser diagnostiziert werden und somit auch früher therapiert werden. Eine Senkung der Anzahl der nötigen Biopsien,	Bezüglich der Anmerkung zur PROBASE-Studie: Auf die PROBASE-Studie [35] wurde im Kapitel 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses verwiesen. Der Zeitpunkt des Auftrags wurde durch den G-BA festgelegt. Bezüglich der Anmerkung zur MRT-Diagnostik Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Eine Prostatakarzinomfrüherkennung ist ein etwas anderes Setting, sollte aber nach aktueller Evidenz ebenfalls an diesem Diagnosepfad orientiert sein. Einem PSA-Screening-Test in einem definierten Alterskollektiv (ggf. ergänzt durch Risikokalkulatoren oder molekulare Marker) sollte bei positivem PSA-Schwellenwert eine multiparametrische MRT (MR-Prostatographie) folgen. Falls die MRT auffällig ist (PIRADS 4/5) sollte eine MR-gezielte Biopsie durchgeführt werden; falls der MRT-Befund unauffällig ist kann eine klinische Überwachung erfolgen und invasive diagnostische Maßnahmen mit einhergehender Überdiagnostik und Übertherapie können vermieden werden. Bei positiver Biopsie sollte die Einleitung geeigneter alters- und aggressivitätsadaptierter therapeutischer Maßnahmen erfolgen [s. EAU Guideline; Gandaglia et al. Eur Urol 2020]. Die bereits erwähnte PROBASE-Studie betrachtet den PSA-Wert nicht solitär, sondern als einen Baustein eines Konzeptes zur altersbezogenen Prostatakarzinomfrüherkennung. Des Weiteren zeigen u.a. Ergebnisse der internationalen PRECISION- und PROMIS-Studien, dass durch das Vorschalten einer MRT bei positiven PSA-Test Kosten durch ca. 30%-50% weniger durchgeführte Biopsien und einem geringen Anteil von Active-Surveillance-Patienten gespart werden, was die MRT kosteneffektiv macht, da sie Überdiagnostik und Übertherapie vermeidet [u.a. de Rooij et al. 2014 Eur Urol].	•
69	Literaturverzeichnis 1. Drost et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. European Urolology 2020. 2. Gandaglia et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. European Urolology 2020 3. Alberts et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. Eur Urol 2019 (75): 3010-318. 4. Rouvière et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol 2019; 20: 100–09. 5. Kasivisvanathan, V. et al MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis (PRECISION). N Engl J Med. 2018; 378:1767–1777. 6. Faria R et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Costeffectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). European Urolology 2018;73(1):23-30. 7. Wegelin, O. et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. European Urology 2018; 75 (4): 582 – 590.	

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	8. van der Leest, M. et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated PSA: A Large Prospective Multicenter Clinical Study (4M). European Urology 2018; 75 (4): 570 – 578.	
	9. Ahmed HU. et al. PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017; 25:389(10071):815-822.	
	10. de Rooij M et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. European Urolology 2014;66(3):430-436.	
	11. Arsov et al. Prospective Randomized Evaluation of Risk- adapted Prostatespecific Antigen Screening in Young Men: The PROBASE Trial. Eur Urol 2013; 68: 873-875.	
European	Association of Urology (EAU)	
70	Kontamination als Einschlusskriterium	Änderung des Berichts:
	A 2.4.2 bzw. 2.4.3. (S.27)	Ergänzung einer
	Anmerkung: Kontamination als Einschlusskriterium	Erläuterung zur Konsequenz einer
	Vorgeschlagene Änderung: Diese Begründung ist methodisch nicht haltbar: Eine hohe Kontamination im Kontrollarm einer Studie führt dazu, dass die Studie an Power verliert, das heißt, die Wahrscheinlichkeit nimmt zu, einen eigentlich vorhandenen Effekt zu übersehen. Das bedeutet: Studien mit hoher Kontamination haben keine Aussagekraft, wenn kein Effekt gezeigt wird, sie haben aber eine hohe Aussagekraft, wenn trotzdem ein Effekt gesehen wird, weil der dann so stark sein muss, dass er trotz Kontamination auftritt. Für die PLCO-Studie heißt das: Sie besitzt keine Aussagekraft bezüglich des Nutzens der PSA-gestützten Früherkennung. Aber hinsichtlich der Überdiagnosen zeigt sie einen sehr belastbaren Effekt, weil trotz Kontamination der Kontrollgruppe in der Interventionsgruppe mehr PCA-Diagnosen auftreten. Wenn man Studien metaanalysiert, wäre es methodisch korrekt, die Studien mit hoher Kontamination auszuschließen, weil sie den vermutlichen Effekt sicher verzerren. Die Studien, die Kontamination nicht berichten, könnte man trotzdem einschließen, da sie den Effekt allenfalls unter- aber nicht überschätzen. Es ist kein Argument, die kontaminierten Studien nicht auszuschließen, weil einige andere ihre Kontamination nicht berichten. Ganz korrekt wäre es in einer Metaanalyse nur die Studien einzuschließen, die Kontamination berichten und eine relativ geringe Kontamination	Nichtberücksichtigung der PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2 Die genannten Abschnitte A2.4.2 und A2.4.3 beziehen sich auf Analysen, in denen Probanden unberücksichtigt blieben, nicht auf Analysen von Studien, in denen Probanden die Prüfintervention nicht in Anspruch nahmen. In allen eingeschlossenen Studien wurde ein ausreichend hoher Anteil der Probanden in den Analysen berücksichtigt.
	Kontamination berichten und eine relativ geringe Kontamination aufweisen.	in Zeile 18 siehe oben – Würdigung
	4.5.2 (S.9)	in Zeile 51
	Anmerkung: Die unterschiedlichen Effekte in Bezug auf die PCA- Mortalität bei unterschiedlichem PSA-Cutoff, die berechnet wurden, ergeben sich bei einem PSA-Wert >4 ng/ml hauptsächlich durch die stark kontaminierten Studien (PLCO, Finnland) bei einem PSA- Wert < 4 ng/ml aber durch die weniger kontaminierten Studien.	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Daher zeigt diese Analyse eher den Effekt der Kontamination als den des Cutoff-Wertes.	
	Vorgeschlagene Änderung: Einbeziehung der Kontamination in die Auswahl bzw. in die Berechnung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität	
71	4.5.2. (S.9) Anmerkung: Starrer PSA Cutoff-Wert <4 bzw. >4 ng/ml für die Indikation einer Biopsie	Keine Änderung des Berichts
	Vorgeschlagene Änderung: Die Wahl eines starren Cutoff scheint vor dem Hintergrund der Eigenschaft des PSA-Wertes als Verlaufsmarker problematisch: durch einen starren Cutoff kann nicht zwischen einem über einen langen Zeitraum kontinuierlich ansteigenden PSA-Wert mit möglichem Anstieg über 4 ng/ml ohne tumorbedingte Ursache einerseits (z. B. Größenzunahme) und rasch ansteigenden PSA-Werten unterhalb des Cutoff von 4 ng/ml, deren rascher Anstieg trotzdem auf einen Tumor hinweist, unterschieden werden. Zudem kann der fehlende Effekt bei PSA > 4 auch darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Analyse hauptsächlich die Studien mit hoher Kontamination eingeschlossen wurden. (siehe oben).	In allen eingeschlossenen Studien wurden starre PSA-Cut-off-Werte verwendet.
72	3. (S.14), 4.5.7. (S.22) bzw. 4.5.8. (S.23) Anmerkung: Gesamtmortalität und Prostatakarzinom-spezifische Mortalität Vorgeschlagene Änderung: Keine der Studien oder Metaanalysen war dafür ausgelegt eine Reduktion der Gesamtmortalität nachzuweisen. Dies als Argument für einen fehlenden Nutzen bzw. die Relativierung des Nutzens in Bezug auf die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität heranzuziehen, muß daher als methodisch fragwürdig angesehen werden	Keine Änderung des Berichts siehe oben – Würdigung in Zeile 4
73	Die fehlende Aussagekraft in Bezug auf Gesamtmortalität gilt eigentlich für alle randomisierten und kontrollierten Früherkennungsuntersuchungen. Dies schließt auch die GKV-finanzierten Studien - wie zum Beispiel das Mammografie-Screening - ein. Während dies in der IQWiG – Entscheidungshilfe Mammografie nicht erwähnt wird [1], aber beim Bericht über den PSA-Test herausgestellt wird, ist befremdlich einseitig. Die in der Meta-Analyse errechnete Effektstärke der Reduktion prostatakarzinom-spezifischer Mortalität bei einem PSA-Cutoff <4 ng/ml mit 3 von 1000 gescreenten Männern liegt in einem Bereich, der bei anderen früheren Screening-Untersuchungen vom IQWiG als wirksam angesehen wird, wie z. B. beim Mammografie-Bericht: 2-6 von 1000 Frauen, bei denen Mammografie als Screening-Methode eingesetzt wurde [1]. Dieser Hinweis findet sich nirgendwo in der Bewertung, wodurch sich der Verdacht einer einseitigen Darstellung aufdrängt.	Keine Änderung des Berichts siehe oben – Würdigung in Zeile 66
74	z. B. 4.3. (S. 6) Anmerkung: Ermittlung von Kosten eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	Keine Änderung des Berichts
	Vorgeschlagene Änderung: Es liegen vergleichende "End-of-life"- Kostenberechnungen für fortgeschrittene Prostatakarzinome und Kolonkarzinome vor, die ähnlich hohe Kosten im Endstadium	Es ist nicht nachvollzieh- bar, anhand welcher Daten

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	zeigen, obwohl ein Drittel aller Patienten die mit der Diagnose Prostatakarzinom stationär behandelt wurden eine nicht Prostatakarzinom-spezifische Todesursache aufwiesen [2-3]. Ein Vergleich der Betreuungskosten zwischen Prostata-, Mamma-, Kolorektal- und Lungenkarzinom ergeben die höchsten Kosten pro Patient für Mamma- und Prostatakarzinom [4]. Für den Effekt einer Früherkennung ist daher nicht nur die tumorspezifische Mortalität sondern auch die Morbidität eines fortgeschrittenen, metastasierten Karzinoms sowohl für Patienten als auch für das Gesundheitssystem wichtig. Nach den Daten in dieser Arbeit lässt sich auch erkennen, dass fälschlicherweise nicht alle Todesursachen trotz des Vorhandenseins von Metastasen dem Prostatakarzinom zugeordnet wurden	der 3 zitierten Publikationen [100-102] sich erkennen ließe, dass in den eingeschlossenen Studien "fälschlicherweise nicht alle Todesursachen trotz des Vorhandenseins von Metastasen dem Prostatakarzinom zugeordnet wurden". Eine ökonomische Bewertung war nicht Bestandteil des Auftrages durch den G-BA.
75	Literaturverzeichnis: 1) P14-03_Abschlußbericht_Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Mammographie-Screening IQWiG- Berichte – Nr. 435, 01.08.2017, S. 14 2) Tanguy-Melac et al, Prog Urol, 2019 Dec; 29(16):995-1006 3) Tanguy-Melac et al, Cancer Med 2019 Nov; 8(15): 6671-6683 4) Round et al, Palliat Med 2015, 29: 889-907	-
Huber, 0	Gerald (Privatperson)	
76	Sehr geehrte Damen und Herren, ich danke für die Gelegenheit zur Stellungnahme, muss mich leider jedoch wegen Zeitmangels auf wenige Punkte und kurze Ausführungen hierzu beschränken.	Kein Änderungsvorschlag
77	Unter 4.1. wird ausgeführt Es ist möglich, dass dieser nachträgliche Ausschluss der Praxen zu einer Selektion der Männer geführt hat, z. B. aufgrund der Bevölkerungsstruktur im Umfeld der Praxen, was das Prinzip der Randomisierung verletzt. Daher wird die Studie CAP als eine Studie mit nicht adäquater Randomisierung eingeschätzt. Das kann man so sehen; unter 4.4. wird allerdings ausgeführt In einigen Studien erfolgte die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme erst nach der Randomisierung. Diese Einverständniserklärung wurde ausschließlich von den Männern der Screeninggruppe gegeben, die Männer der Kontrollgruppe wurden nicht über die Studie informiert. Daher ist anzunehmen, dass die Einverständniserklärung nicht die Auswertung von Daten umfasste, sondern vor allem die Untersuchungen, die mit dem Screening verbunden waren. In den Analysen waren jeweils alle randomisierten Männer gemäß ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Daher ist davon auszugehen, dass durch die Reihenfolge von Randomisierung und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme keine Selbstselektion und kein Gruppenwechsel im Sinne der Auswertung stattgefunden haben.	Keine Änderung des Berichts Es ist richtig, dass die soziale Schicht und die Herkunft Auswirkungen darauf haben können, ob jemand ein Testangebot wahrnimmt. Entscheidend ist jedoch nicht, ob nur ein Teil der Männer das PSA- Testangebot in Anspruch nahm, sondern ob (nahezu) alle Männer in den Analysen gemäß ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt wurden. Die Männer wurden in den Analysen gemäß ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Da die Mortalitätsdaten über nationale Personenregister und die Prostatakarzinom-

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Das hier, im Gegensatz zu oben keine Selbstselektion erfolgt, ist nicht ohne Weiteres klar. So ist etwa denkbar, dass die soziale Schicht und Herkunft Auswirkungen darauf hat, ob jemand das Testangebot wahrnehmen will und ebenso der Malignitätsgrad oder die Erkrankungsinzidenz hiermit korreliert.	inzidenzdaten über Krebsregister erhoben wurden, ist zudem davon auszugehen, dass (nahezu) alle Männer in die Analysen eingingen. Eine solche Auswertung wurde in der CAP-Studie nicht durchgeführt.
78	Die Schlussfolgerung, "dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt" resultiert auch daraus, dass bei positivem Testergebnis 1. allein das dem Patienten Bekanntwerden des positiven Testergebnis als Schaden gewertet wird, siehe Seite 15. Ob dem tatsächlich so ist, hängt davon ab, ob der Patient durch derartige Mitteilungen leicht beeinflussbar ist. Es ist ein Vorurteil und es resultiert eine Bevormundung des Patienten daraus, dies einfach anzunehmen. Ebenfalls wäre als mögliche Folge konsequenterweise eine Erleichterung durch ein negatives Testergebnis zu betrachten. Wenn man die Ablehnung des Test darauf gründet scheint hier Shared Decision Making angemessen, wie auf Seite 1 angeführt.	Keine Änderung des Berichts Die positiven PSA-Testergebnisse werden als Schaden bewertet, da sie mit einem Risiko für unerwünschte Wirkungen der Biopsie einhergehen. Bezüglich der richtigpositiven PSA-Testergebnisse ist zusätzlich davon auszugehen (sprich: augenscheinvalide), dass Männer die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung als belastend empfinden. Zwar ist anzunehmen, dass ein negatives PSA-oder Biopsieergebnis mit Erleichterung aufgenommen wird, jedoch nur deshalb, weil die betroffenen Männer überhaupt erst durch die Aufforderung zum Screening bzw. das falsch-positive PSA-Testergebnis verunsichert wurden. Daher erscheint es nicht angemessen, die Erleichterung infolge eines negativen PSA- oder Biopsieergebnisses als
79	2. zu frühzeitig und zu belastende Diagnose- und Testverfahren eingesetzt werden. Es ist aber nicht dem Test anzulasten, wenn auf diesen übermäßig reagiert wird, vergleiche auch Abschnitt A 4.2	Nutzen zu interpretieren. Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der
	Es scheint mir hier ein grundsätzliches Problem bei der Bewertung von Diagnosen zu bestehen, von dem ich nicht weiß, wie das IQWiG damit umzugehen pflegt. Vorliegend verursacht die Diagnosemethode selbst vermutlich keinen wesentlichen Schaden; denkbar wären etwa Infektionen oder	Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Hämatome durch unhygienische oder unsachgemäße Blutabnahme oder Nadelphobie.	
	Grundsätzlich halte ich es zwar für realitätsgerecht, dass das IQWiG Tests holistisch betrachtet, also den Gesamtzustand des Patienten wie er mit, mit dem, wie er ohne Test bestünde, vergleicht, also sämtlichen aus dem Testwissen resultierende Entscheidungen mit einbezieht, allerdings wird damit nicht nur das Testverfahren bewertet, sondern zugleich die Versorgungspraxis bei Verdacht auf ein Karzinom. Schon die Aussage, es ging um die Bewertung des "Screening mittels PSA-Test" kann daher streng genommen als irreführend bezeichnet werden.	
	Zudem wird durch das grundsätzlich richtige Argument aus 4.5.8	
	Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist fraglich, ob das PSA- Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt. letztlich die - zutreffende - Anmerkung gemacht, dass das PSA-Screening nur als Teilkomponente der gesamten medizinisch und sozialen Lage der Bevölkerung bewertet werden kann.	
	Im schlimmsten Fall kann eine solche realitätsnahe Kombibewertung allerdings zu einer Deadlock-Situation führen, die den medizinischen Fortschritt blockiert. Einerseits wird vom Test abgeraten, weil er aufgrund der Praxis keine signifikant positiven Wirkungen hat, andererseits werden keine Best Practice Richtlinien entwickelt oder fortentwickelt, vergleiche "A4.2 Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden", weil diese auf Ergebnisse eines nicht zur Verfügung stehenden Tests aufbauen müssten und daher in der Praxis gar nicht umsetzbar sind, zumindest nicht für alle Patienten.	
	Ein solcher Deadlock ist diesen Fall wohl noch erkennbar, wenn nur zwei Komponenten beteiligt sind, das heißt man kann sich beim Vorgehen an einer "als ob"-Situation orientieren. Der PSA-Test kann behandelt werden, also ob die nachfolgenden Entscheidungen nicht dem tatsächlichen, sondern dem idealen Vorgehen entsprächen und die Best Practice Richtlinien als ob der Test ohne Weiteres, insbesondere also zu Lasten der GKV, durchgeführt werden könnte.	
	Muss jedoch auf die Gesamtlage abgestellt werden, wächst die Anzahl der möglichen Interaktionen stark an. Seite 11 führt aus	
	Bei etwa 2 % dieser Männer traten innerhalb von 120 Tagen nach der Prostatabiopsie Komplikationen auf. Etwa ein Drittel davon ging auf Infektionen zurück.	
	Geht man etwa mit der Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene [1] davon aus, dass ein hohes Potential	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	besteht, durch geeignte Maßnahmen die Infektionsrate diverser Eingriffe erheblich zu senken, könnten solche allgemeinen Maßnahmen in einem völligen anderen, nicht a priori in besonderem Zusammenhang mit dem PSA-Test stehendem Bereich, dazu führen, dass der Test günstiger zu bewerten ist. Sollten andererseits Befürchtungen zur Verbreitung multiresistenter Bakerien wahr werden, kann sich dies nachteilig auf die Bewertung des PSA-Test auswirken.	
80	Langfristig möchte ich anregen, zu überdenken, ob das IQWiG seinen Auftrag anders interpretieren kann, so dass davon nicht nur Bewertungen zu einem festen Stichzeitpunkt umfasst sind, sondern ähnlich wie etwa in der Klimaforschung versucht wird, Modelle zu entwickeln, die vorhersagen, welche Bedeutung etwa einer Diagnosemethode wie dem PSA-Test in Zukunft zukommt, abhängig von Annahmen zur Entwicklung in anderen Bereichen der Medizin über einen prospektiv zu betrachtenden Zeitraum hinweg	Keine Änderung des Berichts Modellierungen sind mit großen Unsicherheiten behaftet, da sie unaus- weichlich bezüglich aller Aspekte, für die belastbare Evidenz fehlt, Annahmen beinhalten, die zutreffen können, aber nicht müssen.
81	Literaturverzeichnis https://www.krankenhaushygiene.de/pdfdata/hm/2015_HM_01- 02_Aktuelle_Forderungen_der_DGKH.pdf	-
Janssen	·Cilag GmbH	
82	Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden Stellung zu dem am 6. Januar 2020 veröffentlichten Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu der Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Janssen ist Zulassungsinhaber der Wirkstoffe Abirateron (Zytiga®) sowie Apalutamid (Erleada®), welche in Deutschland in mehreren Indikationen für die Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasierten und nicht-metastasierten Prostatakarzinom indiziert sind. Weiterhin adressiert das laufende Forschungsprogramm zum Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) ungedeckte medizinische Bedarfe in einem frühen, lokalisierten Erkrankungsstadium.	Kein Änderungsvorschlag
83	Zusammenfassend ist Janssen der Ansicht, dass aufgrund der deutlich abweichenden Diagnostik- und Behandlungsstandards der eingeschlossenen Studien von der aktuellen klinischen Praxis und den Leitlinienempfehlungen sowie der hohen Kontamination dieser Studien adäquat-valide Aussagen über einen Interventionseffekt des PSA-Screenings mittels besagter Studien nicht möglich sind. Diese Interpretation entspricht auch der Diskussion in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Begründung: Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass sowohl die Differentialdiagnostik als auch die Behandlungsoptionen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einem Vergleich mit aktuellen Vorgehensweisen und Interventionsstandards der deutschen Versorgungssituation nicht standhalten; ein Umstand, der	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	insbesondere auf das Alter der eingeschlossenen Studien zurückzuführen ist. So lässt sich allein durch einen Abgleich der in den Publikationen beschriebenen Vorgehensweise mit den aktuellen Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien feststellen, dass in einer aktuellen Versorgungssituation von einer weit differenzierteren Anwendung einer PSA-Diagnostik ausgegangen werden muss [1][2]. So ist grundsätzlich weder die in den Studien erfolgte Praxis, eine weitergehende z.T. invasive Diagnostik auf einem einmalig erhobenen PSA-Wert abzuleiten, noch die niedrigen zugrunde gelegten Grenzwerte für alle Patienten, auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen. Exemplarisch empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, unter Berücksichtigung von risikostratifizierenden Einflussfaktoren, einen Grenzwert von >4ng/ml [1]. Weiterhin werden, neben einer grundsätzlichen Nutzen-Risiko-Einschätzung durch die Berücksichtigung von Faktoren wie Lebenserwartung oder Patientenpräferenzen, u.a. weitere Maßnahmen zur Risikodifferenzierung wie bildgebende Maßnahmen oder die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit empfohlen. Allein vor dem Hintergrund einer in der klinischen Praxis deutlich differenzierteren Auslegung des Screenings ist von einer deutlich reduzierten realen Rate an invasiven Eingriffen und damit einem deutlich niedrigeren Schadenspotential auszugehen. Hierbei sind Fortschritte hinsichtlich verbesserter Methoden tatsächlich durchgeführter invasiver Eingriffe wie beispielsweise verbesserte OP-Methoden [3] in der Einschätzung des Schadenspotentials noch unberücksichtigt. So muss insgesamt festgestellt werden, dass die in die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test eingeschlossenen Studien und die diskutierten Daten nur sehr begrenzt geeignet sind, Aussagen über einen Interventionseffekt eines PSA Screenings zu treffen und eine hinreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext mit heutigen	
84	Behandlungsstandards zu gewährleisten. 4.2 (S.6)	Keine Änderung des
	Anmerkung: Im Abschnitt 4.2 werden die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien beschrieben. Ein wesentliches Merkmal einiger Studien ist die Kontamination der Kontrollarme, was auf die Durchführung von PSA-Screenings in beiden Studienarmen zurückzuführen ist. Die Kontaminationsraten werden lediglich in 4 von 11 Studien berichtet, weshalb das IQWiG zu der Schlussfolgerung kommt, dass die Kontaminationsraten nicht als Kriterium für die Selektion der Studien zu berücksichtigen sind. Obwohl das Problem der hohen Kontaminationsrate im Bericht zurecht thematisiert wurde, sind die entsprechenden Studien nicht ausgeschlossen worden. Dies ist insbesondere zu problematisieren, da die Kontaminationsraten teilweise 80% überstiegen. Dadurch besitzt der Interventionseffekt durch das PSA-Screening ein hohes Verzerrungspotenzial, wodurch der tatsächliche Interventionseffekt nicht genau quantifizierbar ist.	siehe oben – Würdigung in Zeile 51 Die Berücksichtigung von nicht randomisierten kontrollierten Studien erscheint angesichts des Vorliegens von RCTs mit ausreichend geringer Kontamination (z. B. ERSPC Niederlande und ERSPC Schweden) nicht zielführend. Zum Vorschlag, für die Kontamination zu

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Durch die Kontamination genügen die Studien nur noch beschränkt den Ansprüchen, die an randomisierte, kontrollierte Studien gestellt werden, da durch die Kontamination die Randomisierung gebrochen wird. Die durch den verbreiteten Wechsel in den Interventionsarm verursachten Verzerrungen werden in den Studien nicht mit den entsprechenden Methoden korrigiert (z.B. Cross Over Korrektur). Die Studien unterscheiden sich dadurch kaum von Beobachtungsstudien, in denen Therapiewechsel gängig sind. Vor diesem Hintergrund ist der grundsätzliche Ausschluss von Beobachtungsstudien ohne formale Randomisierung kritisch zu sehen, da sich die Aussagekraft dieser Studien – gegeben der beschriebenen methodischen Limitationen des eingeschlossenen Studienpools – de facto kaum von der Aussagekraft der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien unterscheiden. Vorgeschlagene Änderung: Es ist zu hinterfragen, ob vor dem Hintergrund der vorgebrachten methodischen Limitationen der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien die durch das IQWiG vorgenommene Einschränkung auf Studien des Evidenzgrads Ib zu rechtfertigen ist, da ein Einschluss von methodisch hochwertigen Studien mit niedrigerem Evidenzgrad geeignet erscheint, um umfassender vorhandene Evidenz in der Bewertung zu berücksichtigen, ohne dabei wesentlich die aktuell stark limitierte Aussagesicherheit weiter zu reduzieren. Zumindest wäre, basierend auf der im Vorbericht präsentierten Evidenzlage, eine stärkere Berücksichtigung des Kontaminationsaspekts und dessen Auswirkungen auf den Interventionseffekt bei der Interpretation der Ergebnisse und der Schlussfolgerung wünschenswert. Insgesamt erscheint es jedoch angebracht, die abgeleiteten Schlussfolgerungen abzumildern, um die gegebene Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse adäquat zu reflektieren. Weiterhin zeigt sich, dass zusätzliche Evidenz erforderlich ist, um eine abschließende Beurteilung der derzeitigen klinischen Praxis des PSA-Screenings im deutschen Versorgungskontext vornehmen zu können.	korrigieren, siehe oben – Würdigung in Zeile 7
85	Literaturverzeichnis [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ (abgerufen am: 03.02.2020) [2] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (abgerufen am 03.02.2020) [3] Saar et al. 2019. Bagatellisierung des Prostatakarzinoms? Urologe 2019; 58:1461-68.	-

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Karig, F	ranz (Privatperson)	1 *
86	Sehr geehrter Herr Prof. Windeler, den Vorbericht habe ich gelesen und frage Sie nun, wie der Tenor des Vorberichts ausfallen würde, wenn man den Nutzen für die tatsächlich erkrankten Männer in den Vordergrund stellen würde. Meine Meinung/Fragen: Die Ermittlung des PSA-Werts birgt – wie jede Blutuntersuchung Risiken, die m.E. gering sind. Die Bewertung eines erhöhten PSA-Werts sowie die Bedingungen für weitere Abklärungsmaßnahmen werden durch die S3-Leitlinie geregelt. Haben die Ärzte, die für "Überdiagnosen" verantwortlich sind, die entsprechende S3-Leitlinie strikt angewendet? Wenn nicht, was waren die Gründe? Gibt es da evtl. einen Verbesserungsbedarf? Ergibt die sorgfältig durchgeführte Abklärung, dass ein falsch- positiver Befund vorliegt, wird der Proband sicher erleichtert sein. Unterlässt man die Erhebung des PSA-Werts und die nachfolgende Abklärung des PSABefunds, dann trifft das doch die Männer mit einem Tumor! Sie sind doch das Ziel jeden Screenings, sie frühzeitig zu erkennen. Sie spielen in der Gesamtüberlegung nur eine Statistenrolle. Die Feststellung "Zwar nutzt das Screening einigen Männern, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder verzögert. Im Gegenzug müssen aber deutlich mehr Männer wegen Überdiagnosen und Übertherapie mit dauerhafter Inkontinenz und dauerhafter Impotenz rechnen, und das in relativ jungem Alter." rechnet die beiden Gruppen gegeneinander auf. Hier stimmt m. E. die ethische Grundeinstellung nicht! urger Gesellschaft für Urologie – Société Luxembourgeoise d'Urolog	Keine Änderung des Berichts Die Abwägung des Nutzens und Schadens von Screeninginter- ventionen ist schwierig. Jedoch erscheint es nicht angemessen, den Nutzen einer Screeninginter- vention in den Vorder- grund zu stellen und somit den Schaden in den Hintergrund.
87	Die Luxemburger Gesellschaft für Urologie (Société Luxembourgeoise d'Urologie; SLU) möchte seine Bedenken zur Aussage des vorläufigen IQWIG-Berichtes zum PSA-Screening ausdrücken. Diese doch sehr einseitige Darstellung von einem sehr selektionierten Auszug aus der Literatur riskiert für die männlichen Patienten eines der größten Länder Europas zum gleichen Resultat wie vor einigen Jahren in den USA zu führen. Eine Zunahme von metastasierten Erkrankungen und hochgradigen Tumoren bei Diagnose, eine Stagnation oder sogar Zunahme der Tumormortalität. Die Aussage steht in keinem Verhältnis zur alltäglichen klinischen Realität und auch nicht zum aktuellen Stand der Wissenschaft. Die SLU ist verwundert über das Fazit Ihres Berichtes der den eigentlichen Inhalt nicht richtig wiederspiegelt. Eine schwarz-weiß Aussage ist keine Option und birgt ein nicht zu unterschätzendes Risiko bei der häufigsten Tumorentität des Mannes die derzeit auf Platz 3 der tumorbedingten Mortalität bei diesem Geschlecht steht.	Keine Änderung des Berichts Es ist die Grundidee von systematischen Über- sichten, aus den Publika- tionen zu einer Interven- tion möglichst nur die auszuwählen, die die verlässlichsten Ergebnisse berichten. Der Studien- pool des Berichts stimmt weitgehend mit dem anderer hochwertiger systematischer Über- sichten überein. Die einzige Studie, die anders als in anderen systema- tischen Übersichten aus- geschlossen wurde, ist die CAP-Studie. Die Gründe für den Ausschluss der

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		CAP-Studie wurden ausführlich erläutert (siehe Abschnitt A4.2.2).
		Der Stellungnehmende nannte keine Publikation zur Untermauerung der Behauptung, dass es in den USA zu einer Zunahme von metastasierten Erkrankungen oder der Tumormortalität gekommen sei. Darüber hinaus macht er keinen Vorschlag dazu, auf welcher methodischen Basis das Fazit zu ändern wäre.
Österreic	chische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)	•
88	In dieser Zwischenauswertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitsweisen (IQWiG) werden Prostatakarzinomscreeningstudien, die nur durch PSA Grenzwerte getriggert wurden und die dem derzeitigen Vorgehen in der Prostatakarzinomfrüherkennung nicht mehr entsprechen analysiert. Dazu ist folgender Kommentar anzumerken: In den Ergebnissen der Zwischenauswertung wird angeführt, dass PSA Screening die prostatakrebsspezifische Mortalität als auch die Rate der bei der Diagnose metastasierten Männer senkt. Diese Ergebnisse werden mit der Kernaussage "PSA Screening schadet mehr als es nützt" nicht angemessen interpretiert.	Keine Änderung des Berichts Die Stellungnehmenden machten keinen Vorschlag dazu, auf welcher metho- dischen Basis das Fazit zu ändern wäre. Die ange- messene Gewichtung des Nutzens und des Schadens des PSA-Screenings wurde in der mündlichen Erörterung ausführlich diskutiert, ohne dass eine methodische Basis gefunden wurde.
89	Ebenso wird in der Interpretation dieser Zwischenauswertung dem heutigen Standard der Prostatakarzinomfrüherkennung mittels Gesamt-PSA, freien PSA, PSA-Velocity, PCA3, PHI, multiparametrischem MRI, transrektaler Sonographie, Elastographie, etc. nicht Rechnung getragen.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
90	Die ÖGU bringt diese Stellungnahme in der Hoffnung ein, dass der Abschlussbericht des IQWiG auch den Nutzen einer PSA basierten Prostatakarzinomfrüherkennung sachlich korrekt darstellt.	Kein Änderungsvorschlag
Recker, l	Franz (Privatperson)	
91	Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung des Prostatakarzinom Screening mittels PSA Test erstellt (20.12.2019) Es wurde festgestellt,	Kein Änderungsvorschlag

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	a) dass bezüglich Gesamtmortalität kein Anhalt für Nutzen oder Schaden besteht	-
	b) Die Prostatakarzinomspezifische Mortalität (PCM) für einen PSA < 4ng/ml ein Hinweis für einen Nutzen besteht	
	c) Für andere Gruppen >4.0 ng/ml ergibt sich kein Anhalt für einen Nutzen	
	d) Für den Endpunkt Metastase ergibt sich ein Benefit des PSA Screenings	
	e) Für den Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und falsch negativen Screening Befunden ergab sich kein Anhalt für Nutzen oder Schaden (fehlende Datenlage)	
	f) Es ergeben sich Belege für Schäden bei überdiagnostizierten Männern	
	Das PSA Screening schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt.	
92	Es handelt sich um eine Analyse, die auf Studien beruht, bei deren Beurteilung die Reviewer die Innenansicht der Studien mit ihrer spezifischen Qualität der Datenentstehung und -Eingabe nicht zur Analyse herangezogen haben. Es entstehen gravierende Fehlschlüsse. So wird z.B. eine v.a. durch digital rektale Palpation entstandene Studie dem PSA Screening zugeordnet. Das Ausmass des Nutzens wird wegen fehlender Berücksichtigung der realen Datenqualität der Studien unterbewertet und ein irreführender PSA Wert <4.0ng/ml als einziger Nutzen Cut off beschrieben. Auf der Schadenseite wird eine fehlende Datenlage bemängelt, die aber u.a. in Quality adjusted Life years gained (QALYs) vorliegt. Die Morbidität der Natural History ohne Früherkennung bleibt unberücksichtigt.	Zusammenfassung der nachfolgend genannten Argumente
93	Es wird zudem die aktuelle Literatur der letzten Jahre zur Verbesserung des intelligenten PSA "Finetuning", das u.a. aus den Erfahrungen der verschiedenen ERSPC Studienanordnungen und deren Durchführungen entwickelt wurde, nicht wahrgenommen. Die IQWiG zieht bedauerlicherweise die validierten state oft the art Risiko-Kalkulatoren zur Reduktion von Überdiagnosen (30-40%) und Übertherapien (50%) nicht in die Betrachtungen mit ein. Die Active Surveillance wird in Ihrem Ausmass nicht erfasst und dadurch die Schadenseite überbetont. Mögliche Nebenwirkungen der Therapien werden nicht im Detail betrachtet und oberflächlich als nicht behandelbar bzw. dauerhaft schädigend eingestuft. Die Entwicklung der Kernspintomographie und Gensequenzierung wird nicht berücksichtigt. Im Jahr 2020 ist man in der Lage, das "Window of opportunity" für denjenigen bereit zu stellen, der ein kritisches "informed decison making" durchlaufen hat. Die IQWiG hat eine fehlerhafte Analyse ohne Hintergrund Evaluierung mit gravierenden Fehlbeurteilungen erstellt und erfasst die Realität 2019/2020 nicht. Sie ist als Grundlage für	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
94	gesundheitspolitischer Entscheidungen leider ungeeignet. Ad a: Die Gesamtmortalität darf als Kriterium für den Nutzen des PSA Screening nicht herangezogen werden, da die Powerkalkulationen der ERSPC und des PLCO Trials sich mit ihren	Keine Änderung des Berichts

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Teilnehmer Zahlen auf die karzinomspezifische Mortalität bezogen Die zu evaluierende These lautete: Es besteht ein Prostatamortalitäts-Nutzen durch PSA Sceening. Um aber bei dem geringen Mortalitäts Anteil von 3-4% des Prostatakarzinoms an der Gesamtsterblichkeit des Mannes eine Veränderung zu sehen, hätten über eine Mio. Männer randomisiert werden müssen. Dies ist nur über Versorgungsstudien möglich. Es darf folglich nicht ein: Gesamtmortalitäts-Nutzen "ja oder nein" thematisiert werden. Tabelle 18 und Abb.3 haben diesbezüglich keinen Stellenwert. Es sollte klar gesagt werden, dass zu dieser Fragestellung eine andere Versuchsanordnung notwendig gewesen wäre. (Dubben H.H. Lancet Oncol 2009 10:294-8)	siehe oben – Würdigung in Zeile 4
95	Ad b/c In der Analyse zur Prostata Karzinom Spezifischen Mortalität (PCM) bezüglich PSA Nutzen werden die Studien von a)Stockholm b)Quebec c)PLCO d)ERSPC herangezogen a) Die Stockholm Studie darf keinerlei Verwendung bei der Frage PSA Nutzen ja oder nein finden, da 1. von 2400 nur 1779 eingeladenen Männern einer Vorsorge zustimmten. 2. 62 der 65 Prostatakarzinome nicht PSA sondern über digitale rektale Palpation entdeckt wurden! 3. Nur 11 der 65 Karzinome überhaupt einer kurativen Therapie zugeführt wurden (keine Therapie Compliance!) Dies fehlt in der Charakterisierung der Studienpopulationen (siehe Tabelle 13, 16, IQWiG,). Eine Verwendung in Tabelle 19 ist inadäquat. Eine Einbeziehung zur Beurteilung der Gesamtmortalität verbietet sich ausserdem aufgrund der o.g. Powerkalkulations Bedingungen.	Keine Änderung des Berichts Die selektive Anwendung von Ausschlusskriterien bei einzelnen Studien ist methodisch nicht adäquat. Aufgrund einer Adhärenz im Bereich von 70 % müssten auch die Studien ERSPC Finnland, ERSPC Italien und ERSPC Schweden ausgeschlossen werden. Aufgrund der Verwendung zusätzlicher Screeningtests (DRU und TRUS) müssten auch andere Studien wie zum Beispiel die ERSPC Niederlande ausgeschlossen werden. Zudem würde der
	Warum Abb. 3 angefertigt wurde und auch noch die Stockholm Studie enthält, bleibt bei o.g. Hintergrund rätselhaft.	Ausschluss der Studie Stockholm zu keinen anderen Ergebnissen der Metaanalysen führen.
96	Ad b: Die Quebec Studie hat v.a. interne Fehler, die eine Aussage zum PSA Nutzen verunmöglichen. 1. An der Studie mit 31133 eingeladenen Männern haben nur 24% teilgenommen (Selection Bias?). 2. Sie wurde nicht als "Intention to screen" ausgewertet. 3. Das Todesursachen Komitee arbeitete ohne Verblendung	Keine Änderung des Berichts Die Ergebnisse der Quebec-Studie wurden aufgrund zu geringer Adhärenz in der Screeninggruppe in den Analysen nicht berück- sichtigt.
97	Ad 3) Ohne die Verlaufsgeschichte des PLCO Trials ist seine Interpretation nicht möglich.	Änderung des Berichts: Ergänzung einer Erläuterung zur Konsequenz einer Nichtberücksichtigung der

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz	
	Die initiale Powerkalkulation von 37000 benötigten Männern im Screening Arm beruhte auf einer Compliance Rate von 100% in der Screening Gruppe und 0% Kontamination in der Kontrollgruppe bei einer Mortalitätsreduktion von 20%, was nie erfüllt wurde (Abb.1 Prorok P.C. et al).	PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2 siehe oben – Würdigung in Zeile 51	
	Da die Teilnehmer den PSA Test selber zahlen mussten und die Family Physicians an der Entscheidung beteiligt waren, betrug die Compliance nur 85%. Von den auffälligen PSA Teilnehmern unterzogen sich nur 30-40% einer Biopsie, v.a. weil sie die Untersuchung selber zahlen mussten. Folglich waren die o.g. Power Bedingungen nicht erfüllt. Zusätzlich war der Kontrollarm mit 40-52% PSA Messungen	Es ist nicht richtig, dass in der PLCO die Männer beider Gruppen gleich oft gescreent wurden. Richtig ist, dass die Zahl der Männer, die mindestens 1-	
	kontaminiert. (Prorok P.C. Controlled Clinical Trials 21,:273-309,2000) →Der PLCO Trial war wegen fehlender Power nicht in der Lage, einen Mortalitätsunterschied aufzudecken. Alleine schon der fehlende Stage shift der pathologischen Prostata Präparate zugunsten der Screening Gruppe hätte initial darauf aufmerksam machen müssen (Kwiatk. Recker Eur. Urol.,Abb.4) Bedauerlicherweise wird dieses Hintergrundwissen nicht von der IQWiG erfasst und die Ergebnisse des PLCO Trials als "Nicht Nutzen" für PSA Screening >4.0ng/ml herangezogen. Leider wurden diese Fakts auch in der ersten NEJM Publikation, bei der keine PCM Reduktion im PLCO Trial beschrieben wurde, von den Autoren aus unerklärlichen Gründen nicht erwähnt. Shoag et al. ist es zu verdanken, die Kontamination von mindestens einem PSA Test bei 90 % der Kontrollgruppe im NEJM 2016 publiziert zu haben. Screening und Kontrollarm hatten in etwa gleich viele PSA Teste (Abb.3)! Die Nichtberücksichtigung dieser Fakts suggeriert in Tabelle 19 fälschlicherweise einen "Nicht Nutzen" des PSA Screenings. Die Verwendung der ebenfalls nicht aussagefähigen Stockholm Studie in dieser Tabelle ist nicht nachvollziehbar.	mal gescreent wurden, nahezu gleich hoch war (Screeninggruppe: 94 %; Kontrollgruppe: 86 %; vergleiche Tabelle 16). Die durchschnittliche Zahl der Tests jedoch unterschied sich zwischen den Gruppen deutlich: In der Screeninggruppe waren es durchschnittlich 5 Tests, in der Kontrollgruppe durchschnittlich 2,7 Tests (vergleiche Tabelle 16). Zum Ausschluss von Studien aufgrund hoher Kontamination siehe oben – Würdigung in Zeile 7 Zum Ausschluss der	
		Studie Stockholm siehe oben – Würdigung in Zeile 95	
98	Berücksichtigt man im PLCO Trial die fehlende Compliance einerseits und Kontamination andererseits, dann zeigen Publikationen von Vickers und Tsodikov, dass die %	Keine Änderung des Berichts	
	Mortalitätsreduktion der des ERSPC Trials mit 25-32% vergleichbar ist (Abb.5). Als Ergänzung sei erwähnt, dass die Isolierung der Compliance- und Kontaminations Failures, in Rotterdam eine PCM Reduktion von RR von 51% führt (Abb.6). Die Ergebnisse der ERSPC sind einerseits aus statistischen Power Gründen für die Core Age Gruppe gesamthaft zusammen gefasst worden mit Teilnahme aller Zentren bis auf Frankreich. Die Anzahl von ca. 200000 sollte Probleme im Screening Arm wie: Compliance Verlust bei den PSA Testen, bei den Biopsien oder bei nicht durchgeführter Therapien plus den first pass Effekten und der Verification Bias kompensieren, andererseits trotz erwarteter	Die Publikationen Vickers 2017 [103] und Tsodikov 2017 [104] sind nicht geeignet, nachzuweisen, dass das Prostatakarzinomscreening mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml in der PLCO mit einer vergleichbaren Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität einherging wie	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz	
	Kontamination des Kontrollarmes eine genügende Power für die Nutzen These ermöglichen.	das Prostatakarzinom- screening mit einem PSA- Cut-off-Wert überwiegend unterhalb von 4 ng/ml in der ERSPC. Tsodikov et al. modellieren die prostata- karzinomspezifische Mortalität in einer gemeinsamen Analyse patientenindividueller Daten der ERSPC und PLCO in Abhängigkeit von der Gruppenzuge- hörigkeit. Sie ersetzten in einer weiteren Analyse die Gruppenzugehörigkeit durch interventions- und studienspezifische Schätzungen der Mean Lead Time (MLT) als ein Maß für die Screening- intensität, die anhand verschiedener Modellie- rungen geschätzt wurden. Modellierungen sind jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet, da sie unausweichlich bezüglich aller Aspekte, für die belastbare Evidenz fehlt, Annahmen beinhal- ten, die zutreffen können, aber nicht müssen.	
99	Die von der IQWiG durchgeführten oberflächlichen Subgruppenanalyse bedürfen einer vertieften Innenansicht für das jeweilige Zentrum in Bezug auf die spezielle Studienbedingungen, Landeseigenem Verhalten der Hausärzte und der Teilnehmer Compliance bezüglich ihres Beitrages an den Untersuchungen. Zudem müssen Schlussfolgerungen mit Vorsicht aufgrund der fehlenden Power getroffen werden. Die "Absenz der Signifikanz bedeutet nicht die Signifikanz der Absenz"! Die Aussage des IQWiG bezüglich eines fehlenden Nutzens bei PSA >4ng/ml ist eine Falschaussage. Sie beruht insbesondere auf dem PLCO (s.o.) und dem Finnischen ERSPC Arm, die einen Cutoff von PSA 4ng/ml hatte. Die hohe Kontamination der finnischen Kontrollgruppe zusammen mit fehlender Compliance im Screening verunmöglichte einen Nutzen Beweis. In Tbl. 16 beschreibt das IQWiG, dass keine Angaben zu den PSA Testen der Kontrollgruppe gemacht werden können. Sie übersieht dabei jedoch die Publikation von Kilpelänene T.J. Med.Screen 2011;18. Dort wird gezeigt, dass 18% der Finnischen Hausärzte systematisch, 70% gelegentlich PSA Bestimmungen bei den Kontrollen durchgeführt hatten (Abb.7). Er dokumentiert als	Änderung des Berichts: Ergänzung einer Erläuterung zur Konsequenz einer Nichtberücksichtigung der PLCO-Studie im Abschnitt 4.5.2 siehe oben – Würdigung in Zeile 18	

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Folge dessen in der Kontrollgruppe! von 48604 eine PC Mortalitätsreduktion im Vergleich zur erwarteten Mortalität anhand der letzten Jahre vor Screening (Abb.8) d.h. die finnische Studie konnte unter diesen Bedingungen der Kontamination gar keine Mortalitätsbenefit ergeben! Ein indirektes Zeichen war zudem die niedrigere PCM der Kontrollgruppe in Finnland mit nur 0.55% nach 12 Jahre im Vergleich zu NL mit 0.94% nach 12 Jahren (Abb.9) .	
100	Die Erfassung der Entstehung der Daten und somit ihre Qualität ist unerlässlich, um die Ergebnisse einordnen zu können. PSA mit Cutoff 4.0 als "ohne Nutzen" zu beschreiben ist umso mehr nicht haltbar, als umgekehrt auch noch die Compliance der Screening in Finnland Gruppe mangelhaft war. Es wurden nur 1.6 PSA Test pro eingeladenem Teilnehmer und nur 0.15 Biopsien pro eingeladenem Teilnehmer durchgeführt. Zum Vergleich sind in Abb. 9 die Zentren mit wesentlich besserer Compliance und eindeutiger P-CA Mortalitätsreduktion dargestellt(Abb.9, J. Hugosson EAU Mailand 2013): Die Anzahl der durchgeführten PSA Teste pro eingeladenem Mann in NL oder SW (2.3 bzw 3.4) und die Anzahl Biopsien (0.47 bzw.0.48) lag wesentlich höher als in Finnland. Das Ausmass der Mortalitätsreduktion war nicht vom PSA Einstiegs Cutoff <4.0 ng/ml oder >4.0ng/ml sondern v.a. von der PSA Teilnahme, der Biopsy Compliance bzw. der Screening Häufigkeit abhängig (Abschnitt 4.5.2. IQWiG unzutreffend).	Keine Änderung des Berichts Die Anzahl der PSA-Tests sowie die Anzahl der Biopsien pro eingeladenen Männern sind ungeeignet, die PSA-Testadhärenz bzw. Biopsieadhärenz in der Screeninggruppe der 3 genannten Studien sinn- voll zu vergleichen, da in diesen Studien unter- schiedlich viele PSA- Screeningrunden geplant waren. So war in der ERSPC Finnland die Anzahl der PSA-Tests pro eingeladenem Mann unter anderem deshalb niedriger als in den beiden anderen Studien, weil die Screeningstrategie nur 2 bis 3 PSA-Screening- runden vorsah, während in der ERSPC Niederlande 1 bis 5 und der ERSPC Schweden 3 bis 10 PSA- Screeningrunden vorge- sehen waren (vergleiche Tabelle 14).
101	Ausserdem findet in der IQWiG bedauerlicherweise die Populations basierte Kohorten Studie von S. Carlson keine Erwähnung, auch wenn sie nicht den prospektiv randomisierten Kriterien entspricht (Abb.9). In ihr wird eine ungescreente Population (PSA nicht verfügbar) der Malmö Region retrospektiv im Krebsregister 17 Jahre beobachtet und im Nachhinein PSA aus initial genommenen Proben bestimmt. Der Vergleich mit der ERSPC Göteborg Kohorte dokumentiert einerseits erwartungsgemäss eine mehr als doppelt so hohe P CA Inzidenz in Göteborg (15% vs. 6.3%), dafür aber einen Rückgang der Metastasierung von 1.2 auf 0.5% und Tod am P-Ca von 0.8% auf 0.2% als Effektivitätsnachweis des PSA Screenings.	Keine Änderung des Berichts In Carlsson 2017 [105] wurden für die Altersgruppe der 50- bis 54- jährigen Männer die Ergebnisse der RCT ERSPC Schweden den Ergebnissen eines retrospektiven Vergleichs von 2 räumlich und zeitlich verschiedenen Kohorten gegenübergestellt (Screeninggruppe aus

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Göteborg ab 1995 versus Kohorte aus Malmö 1982– 1985). Dadurch wird eine Verzerrung – die Kontamination in der Kontrollgruppe der ERSPC Schweden – durch eine andere Verzerrung – fragliche Struktur- gleichheit – ersetzt. Daher ist nicht davon auszu- gehen, dass der Effekt- schätzer aus dem retro- spektiven Vergleich die Effektschätzung verbessert.
102	Ad e) Gesundheitsbezogene Lebensqualität In Abschnitt 4.5.6. wird die Schadenseite des Screenings versucht zu quantifizieren ohne wiederum ins Detail zu gehen. Entgegen der Aussage fehlender Daten lt. IQWiG bezüglich der Schäden/Nebenwirkungen haben Heijnsdiek et al im NEJM die gewonnene Lebensqualität (Quality adjusted Life years gained, QALYs) ausführlich beschrieben unter Berücksichtigung aller Schritte des diagnostischen Screenings (Überdiagnostik), der Therapien (Übertherapie) und Nebenwirkungen etc Pro 1000 eingeladene Teilnehmer resultieren schlussendlich 73 QALYs = years in "complete" health (Abb.10). Nach Abzug der Schaden Seite verbleiben 56 QALYs gained. Die Beeinflussung und weitere Optimierung der QALYs durch einzelne Parameter wurde in einer separaten Darstellung aufgelistet (Abb.11). Es sei nur nebenbei erwähnt, wie eine weitere Optimierung der QALYs zu erzielen ist. Sie wird im Cancer 2016 beschrieben (Abb.12 S. Carlsson) durch: high volume Zentren, Verzicht auf Screening bei älteren Männern und noch häufigeren Einsatz der Active surveillance liesse sich eine QALYs von 74 (+18) erzielen. Bezieht man im Miscan Modell (NEJM) die Number necessary to invite (NNI) und number necessary to diagnose (NND) auf die verbleibende Lebenszeit der Patienten, so resultiert für die ERSPC gesamthaft eine NNI bzw. NND von nur 98 bzw 4 to save one life. Für die Göteborg Studie nur 53 bzw. 2 (Abb.13). Zu beachten ist ausserdem, dass sich pro Jahr die Lebenserwatung weiter um 1-2 Monate verlängern wird. D.h. die Bedeutung des Prostatakarzinoms wird kontinuierlich zunehmen. Unerwähnt bleibt bei der IQWiG auch die Morbität der Natural History des Krankheitsverlaufes (4-8% der Männer) ohne Früherkennung, die mit obstruktiven und irritativen Miktionsproblemen, Inkontinenz, Impotenz, Kastration und sekundären kardialen Schäden, Strahlentherapien etc. verbunden ist.	Änderung des Berichts: Ergänzung von Beispielen für die Morbidität des Prostatakarzinoms ohne Screening im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" siehe oben – Würdigung in Zeile 19 Die Publikationen Heijnsdijk 2012 [106] und Carlsson 2016 [107] enthalten keine verwert- baren Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum relevanten Vergleich. In beiden Publikationen wurden Mikrosimula- tionen auf Basis der ERSPC-Daten vorge- nommen. Modellierungen sind jedoch mit großen Unsicherheiten behaftet, da sie unausweichlich bezüglich aller Aspekte, für die belastbare Evidenz fehlt, Annahmen beinhal- ten, die zutreffen können, aber nicht müssen.
103	Die Heijndsdiek Arbeit berücksichtigt noch nicht die Erkenntnisse der letzten Jahre, dass PSA ein ausgezeichneter Marker für die Langzeitentwicklung eines Prostatakarzinoms ist und dadurch die NNI und ihre Folgeuntersuchungen deutlich reduziert werden können (Abb.14, retrospektiv, Vickers et al.). Männer im obersten	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden"

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz	
	Bereich der PSA Percentile (>2.4ng/ml) im Alter von 51-55 Jahren tragen zu über 50% der Langzeit P-CA Toten bei, wohin gegen Männer mit <1.0 PSA nur eine Wahrscheinlichkeit von 0.9% haben, am P-Ca zu sterben (Abb.14). Auch prospektiv liess sich in der ERSPC zeigen, dass Männer mit PSA <1.0ng/ml (immerhin 50%), 12 Jahre praktisch karzinomfrei sind (Abb.15,16,17,18) D.h. Es können neu frühzeitig kleine Risikogruppen definiert werden, die einer intensiveren Beobachtung zugeführt werden können, während der Grossteil der Männer sich in verlängerten Kontrollintervallen (4-6 Jahre) untersuchen lassen können (Abb.17,18 Randazzo et al, Buf etr al.). Zur Verbesserung des Nutzens stehen ausserdem validierte	wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.	
	Risikokalkulatoren aufgrund der ERSPC Auswertungen zur Verfügung, die ca. 30% -40% der Biopsien bei PSA Erhöhungen zu sparen (Abb.19) und Patienten mit Tumorbefunden in die Active Surveillance Therapie einzuteilen (SWOP).		
104	Die IQWiG hat eine fehlerhafte Analyse ohne Hintergrund Evaluierung mit gravierenden Fehlbeurteilungen erstellt und erfasst die Realität 2019/2020 nicht. Sie ist als Grundlage für gesundheitspolitischer Entscheidungen leider ungeeignet. Ein Mann im Risikoalter, der sich bewusst einer Vorsorgeuntersuchung unterzieht, hat eine äusserst hohe (beinahe komplette Compliance) zum PSA Test und den Folgeuntersuchungen/Therapien. Ihm IQWiG Zusammenfassungen aus Studien mit unzureichender Zusammenfassung ohne Berücksichtigung mangelhaften Hinterfründe (Compliance/Kontamination etc. Problematik) vorzulegen, wird der individuellen realen Situation nicht gerecht.	Kein Änderungsvorschlag	
Schweize	erische Gesellschaft für Urologie (SGU)		
105	Im Namen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU) nehmen wir, Prof. Tullio Sulser (Präsident der SGU) und Prof. Daniel Eberli (Sekretär der SGU) Bezug auf den Vorbericht «Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test» (Bericht-Nr. S19-01) des IQWiG. In dieser Stellungnahme möchten wir uns von Ihrem Vorbericht und vor allem von der von Ihnen getätigten zusammenfassenden	Kein Änderungsvorschlag	
	Aussage, «dass der Nutzen des Prostatakarzinom-screenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt», distanzieren.		
106	Auch in der Schweiz ist der Prostatakrebs gemessen an der Neuerkrankungsrate mit 27 Prozent aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes mit einer Mortalität von rund 22%.	Keine Änderung des Berichts	
	Die Behandlungslage ist bei diesem meist langsam wachsenden Krebs sehr gut und rund 78% der krebserkrankten sterben nicht am Prostatakarzinom, sondern an anderen altersbedingten Erkrankungen. Daher ist es nicht angebracht, die Gesamtmortalität für eine Bewertung des PSA-Screenings heranzuziehen.	siehe oben – Würdigung in Zeile 4	
107	Betrachtet man allerdings das prostatakarzinomspezifische Überleben und die Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome, weisen Diagnosestrategien welche den PSA-Wert einschließen, klare Vorteile auf. Unsere Patienten wünschen sich ein Älterwerden, das nicht von symptomatischen Metastasen und kontinuierlicher Krebstherapie geprägt ist.		

Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz	
Die PSA-gestützte Prostatakrebsdiagnose im Jahr 2020 in der Schweiz ist wesentlich differenzierter und personalisierter, als sie in der Interpretation in Ihrem Vorbericht dargestellt wird. Um die Überdetektion und Überbehandlung zu minimieren, empfehlen wir eine personalisierte Vorsorge des aufgeklärten Mannes ab 45 und einer Lebenserwartung von mindestens 10-15 Jahren. Der Patient wird umfangreich über die Vor- und Nachteile der PSA-Bestimmung zur Prostatakarzinomdiagnostik aufgeklärt und entscheidet aktiv, ob er den Blutwert bestimmen lassen möchte. Wird ein PSA-Wert erfasst, wird ein individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening auf der Grundlage der grössten PSA-Screeningstudie (ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer umgesetzt. Prostatavolumen, Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, Alter des Patienten und Familienanamnese werden als unabhängige Risikofaktoren erfasst und werden in diversen Risikokalkulatoren zur verfeinerten Risikostratifizierung eingesetzt. Dadurch werden Screening-Schäden wie unnötige Biopsien und Therapien minimiert. Die Entscheidung, ob eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte, wird heutzutage zusätzlich von einer Untersuchung mittels MRI gestützt. Die Bildgebung dient gleichzeitig als Grundlage für neuartige Biopsie-Strategien, wie der transperinealen Prostatabiopsie. Generell weisen die Biospien weitaus weniger Nebenwirkungen auf (z.B. Infektionen), als im Vorbericht dargestellt. Moderne Abklärungen mit gezielter Biospie sind wesentlich genauer geworden. Diese personalisierte PSA-gestützte Prostatakarzinomdiagnostik bildet Grundlage für eine vermehrte Anwendung der aktiven Überwachung (Active Surveillance). Daneben stehen bei einer Prostatkrebsdiagnose auch andere moderne schonenende minimalinvasive Verfahren zu Verfügung (z.B. Highly Intensified Focussed Ultrasound).	Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.	
Zusammenfassend möchten wir feststellen, dass das PSA-gestütze Prostatakrebs-Screening im Vorbericht des IQWiG zu einseitig und nicht kohärent mit der gängigen personalisierten und risikoadaptierten Vorgehensweise dargestellt wird. Momentan ist das PSA-gestützte Prostatakrebs-Screening das beste Verfahren, welches wir für die Krebsdiagnose haben. Solange keine spezifischeren und sensitiveren Diagnosetools auf dem Markt und durch fundierte klinische Forschung gestützt sind, warnen wir davor, dem Patienten diese Möglichkeit zu nehmen. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die detaillierte Stellungnahme zu spezifischen Aspekten von Prof. Franz Recker (Kantonsspital Aarau, Schweiz). Die Schweizerische Gesellschaft für Urologie hofft, dass das IQWiG seinen Vorbericht überarbeitet und korrigiert und dass das bisher gefasste Fazit nicht als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheide in Deutschland/Europa herangezogen wird. Wir haben die Befürchtung, dass eine hohe mediale Aufmerksamkeit dieses undifferenzierten Berichts zu einer Unterdetektion von	Keine Änderung des Berichts Zusammenfassung der bereits genannten Argumente	
	Die PSA-gestützte Prostatakrebsdiagnose im Jahr 2020 in der Schweiz ist wesentlich differenzierter und personalisierter, als sie in der Interpretation in Ihrem Vorbericht dargestellt wird. Um die Überdetektion und Überbehandlung zu minimieren, empfehlen wir eine personalisierte Vorsorge des aufgeklärten Mannes ab 45 und einer Lebenserwartung von mindestens 10-15 Jahren. Der Patient wird umfangreich über die Vor- und Nachteile der PSA-Bestimmung zur Prostatakarzinomdiagnostik aufgeklärt und entscheidet aktiv, ob er den Blutwert bestimmen lassen möchte. Wird ein PSA-Wert erfasst, wird ein individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening auf der Grundlage der grössten PSA-Screening for Prostate Cancer umgesetzt. Prostatavolumen, Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, Alter des Patienten und Familienanamnese werden als unabhängige Risikofaktoren erfasst und werden in diversen Risikokalkulatoren zur verfeinerten Risikostratifizierung eingesetzt. Dadurch werden Screening-Schäden wie unnötige Biopsien und Therapien minimiert. Die Entscheidung, ob eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte, wird heutzutage zusätzlich von einer Untersuchung mittels MRI gestützt. Die Bildgebung dient gleichzeitig als Grundlage für neuartige Biopsie-Strategien, wie der transperinealen Prostatabiopsie. Generell weisen die Biospien weitaus weniger Nebenwirkungen auf (z.B. Infektionen), als im Vorbericht dargestellt. Moderne Abklärungen mit gezielter Biospie sind wesentlich genauer geworden. Diese personalisierte PSA-gestützte Prostatakarzinomdiagnostik bildet Grundlage für eine vermehrte Anwendung der aktiven Überwachung (Active Surveillance). Daneben stehen bei einer Prostatkrebsdiagnose auch andere moderne schonenende minimalinvasive Verfahren zu Verfügung (z.B. Highly Intensified Focussed Ultrasound). Zusammenfassend möchten wir feststellen, dass das PSA-gestütze Prostatakrebs-Screening im Vorbericht des IQWiG zu einseitig und nicht kohärent mit der gängigen personalisierten und risikoadaptierten Vorgehensweise dargestellt wi	

Index	Wortlaut der Stellungnahme Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz				
Südwest	Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (SWDGU)				
Südweste 110	Anmerkung: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schlussfolgert in einem Vorbericht des Gutachtens zur Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test, dass die Nachteile die Vorteile eines PSA- Screenings deutlich überwiegen. Insbesondere folgende Argumente gegen das PSA-Screening werden aufgeführt: keine verringerte Gesamtsterblichkeit, Überdiagnose, falsch positive Screeningbefunde und Übertherapie mit einhergehendem Verlust von Lebensqualität. Die Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie (SWDGU e.V.) teilt diese Auffassung des IQWiG in dieser Form nicht und möchte vor möglichen Gefahren durch die problematische Formulierung des Fazits der Nutzenbewertung warnen. Es ist unstrittig, dass nach der Analyse der elf randomisiert- kontrollierten Studien mit insgesamt über 400.000 Screeningteilnehmern durch das IQWiG keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung zum populationsbezogenen PSA- Screening besteht. Ein generelles PSA-Screening mit einem festen oder altersbezogenen PSA-Cut-Off-Wert (z.B. 4 ng/ml) als	Kein Änderungsvorschlag			
	Entscheidungskriterium für eine weitere diagnostische Abklärung mittels Prostatabiopsie wird von der SWDGU ebenfalls als nicht sinnvoll erachtet, weil dadurch die vom IQWiG aufgeführten Risiken, z.B. der Überdiagnose, zum Tragen kommen können. Die Kernaussage des Vorberichts "Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen als es Männern nutzt" geht aus unserer Sicht einen Schritt zu weit. Sowohl Männern in der entsprechenden Altersgruppe als auch den Entscheidungsträgern im deutschen Gesundheitssystem könnte dadurch suggeriert werden, dass zur Krebsfrüherkennung eine PSA-Bestimmung tunlichst unterlassen werden sollte. Dem widerspricht die SWDGU. Männern mit dem Wunsch nach einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung, z.B. im Rahmen eines "Gesundheits-Check-ups", sollte die Möglichkeit zum PSA-Test nach entsprechend ausführlicher Aufklärung über potentiellen Nutzen und die Risiken unbedingt offengehalten werden. Er ist ein wertvolles Instrument zur Prostatakrebsfrüherkennung, dessen Vorteile erst bei einem differenzierten und verantwortungsvollen Umgang mit einem positiven Testergebnis evident werden.				
111	Folgende Kritikpunkte an der Analyse des IQWIG verdeutlichen dies: 1.) Es bleibt in den bisherigen großen Screeningstudien die PSA-Dynamik völlig unberücksichtigt. Die PSA-Dynamik führt zu einer differenzierteren Interpretation des Wertes und kann durch sequentielle Bestimmungen in bestimmten Zeitabständen eine bessere Vorhersagekraft erreichen (1). Falsch-positive Screeningbefunde, die in den Screeningstudien letztlich in unnötigen Prostatabiopsien mündeten, lassen sich durch diese Maßnahme wahrscheinlich reduzieren.	Zur Argumentation zur mpMRT sowie zu MRT-gestützten Biopsien Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.			

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	2.) Es stehen in der Zwischenzeit genauere Diagnoseverfahren als die in den zitierten Screeningstudien verwendeten konventionellen Prostatastanzbiopsien zur Verfügung. Mittels eines multiparametrischen MRT (mpMRT) der Prostata lassen sich abklärungswürdige PSA-Werte bzwverläufe genauer klassifizieren und aus dem resultierenden "PIRADS-Risikoscore" hilfreiche Informationen zum individuellen Risiko des Patienten für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gewinnen. Diese mpMRT-Untersuchungen finden zunehmend große Verbreitung und werden als Entscheidungshilfe für den Umfang einer weiteren Abklärung in der klinischen Routine berücksichtigt (2). 3.) Basierend auf der mpMRT werden MRT-TRUS-fusionierte Biopsien der Prostata durchgeführt. Sie erlauben die gezielte Biopsie von Arealen der Prostata, die verdächtig auf das Vorliegen eines aggressiven Prostatakarzinoms (Gleason-Score ≥8) sind. Hierdurch lassen sich mehr klinisch-signifikante und weniger klinisch-insignifikante Prostatakarzinome diagnostizieren, was einen wichtigen Baustein zur Eindämmung von Überdiagnose und nachfolgenden Übertherapien darstellt (3).	Zur Argumentation zur PSA-Dynamik: Die Wertigkeit der PSA- Dynamik zur Interpre- tation von PSA-Testergeb- nissen ist umstritten [108].
112	Männer, die sich um ihre Gesundheit sorgen und den Wunsch nach Krebsfrüherkennung der Prostata haben, möchten wissen, ob sie ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko haben oder nicht. Diesem Wunsch nachzukommen ohne den PSA-Test zu berücksichtigen, wird unserer ärztlichen Verantwortung nicht gerecht. Eine partizipative Entscheidungsfindung, wie sie auch von der S3-Leitlinie Prostatakarzinom befürwortet wird (2), kann nicht durch Vorenthaltung wichtiger diagnostischer Entscheidungshilfen wie dem PSA-Test funktionieren. Der Vorstand der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie (SWDGU) e.V.	Kein Änderungsvorschlag
113	Vorgeschlagene Änderung: Die SWDGU plädiert für eine entsprechende Korrektur des Fazits aus dem Vorbericht des IQWiG. Es muss unmissverständlich eine populationsbasierte generelle Screeningempfehlung mit PSA von der Wertigkeit der PSA-Testung im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung abgegrenzt werden. Es darf bei Männern mit dem Wunsch zur Früherkennung nicht der Eindruck erweckt wird, dass die PSA-Testung per se als schädlich einzustufen ist. Für Männer in der relevanten Altersgruppe wäre eine Darstellung des zu erwartenden Nutzens einer individualisierten, sorgfältig und ergebnisoffen erörterten Prostatakarzinomfrüherkennung viel hilfreicher als eine pauschale und in die Irre führende Bewertung des PSA-Wertes.	Änderung des Berichts: In Kapitel 5 im Abschnitt "Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden" wurden risikoadaptierte Screeningstrategien ausführlicher beschrieben.
114	Literaturverzeichnis 1.) Berger, A.P., et al., Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. Urology 2007; 69(1): p. 134-138 2.) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1,	-

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ (abgerufen am: 23.01.2020) 3.) Brown LC, Ahmed HU, Faria R et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ulrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. Health Technol Assess. 2018 Jul;22(39):1-176. doi: 10.3310/hta22390.	
Vereinig	ung Norddeutscher Urologen e. V. (VNU)	
115	Die Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V. als regionale Fachgesellschaft der Urologen Schleswig-Holsteins, Hamburgs, Bremens, Mecklenburg-Vorpommerns und Niedersachsens beurteilt die Ergebnisse des IQWIG-Vorberichts "Prostatakrebsscreeening mittels PSA-Test" äußerst kritisch und hält die in der Kernaussage zusammengefasste Schlussfolgerung für inkorrekt.	
116	Insbesondere kritisieren wir die nicht zeitgemäße Beurteilung des Ausmaßes einer möglichen Überdiagnostik, indem aktuelle Strategien zur Indikationsstellung zur Prostatabiopsie bei erhöhtem PSA-Wert wie Beurteilung der PSA-Density, der PSA-Velocity, der transrektalen Sonographie und der multiparametrischen MRT-Untersuchung ignoriert werden, die bewirken, dass heute nur noch diejenigen Männer mit einem erhöhten PSA-Wert einer Biopsie zugeführt werden, die ein über die PSA-Wert-Erhöhung hinausgehendes Prostatakarzinomrisiko aufweisen. Änderung d Kapitel 5 im "Maßnahme Verringerun Screeningschen WRT-Untersuchung ignoriert werden, die bewirken, dass heute nur noch diejenigen Männer mit einem erhöhten PSA-Wert einer Biopsie zugeführt werden, die ein über die PSA-Wert-Erhöhung hinausgehendes Prostatakarzinomrisiko aufweisen.	
117	Die Risiken und Komplikationen der invasiven Diagnostik werden auf der anderen Seite ohne adäquate Untermauerung mit Literaturdaten erheblich überbewertet.	Keine Änderung des Berichts siehe oben – Würdigung
118	Das Risiko einer Übertherapie wird im weiteren im Bericht erheblich überschätzt, da die Utilisierung der aktiven Überwachung in der Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms entgegen der aktuellen Datenlage erheblich geringer bewertet wird, als diese zwischenzeitlich ist.	in Zeile 57 Änderung des Berichts: Im Kapitel 5 im Abschnitt "Schaden des Prostata- karzinomscreenings" wurde ergänzt, dass nach den Angaben im Jahresbericht der zertifizierten Prostata- krebszentren [23] nur etwa 9 % aller Prostatakarzi- nompatienten mittels einer beobachtenden Strategie (vornehmlich aktive Überwachung) behandelt werden.
		Auch aktive Überwachung ist eine Therapie. Nach den Angaben im Jahresbericht der zertifizierten

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und
		Prostatakrebszentren [23] werden etwa 9 % aller Prostatakarzinompatienten mittels einer beobachten- den Strategie (vornehm- lich aktive Überwachung) behandelt. Die Modellie- rung der zusätzlichen Therapiekomplikationen durch Übertherapie im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" basierte auf den Annahmen, dass unter Screening etwa 33 von 1000 eingeladenen Männern zusätzlich thera- piert würden und dass der Anteil der Prostatakarzi- nompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, etwa 31 % beträgt [5]. Eine Modellierung auf Basis der Behandlungsmethoden in Deutschland dürfte somit die Anzahl der zusätzlich von dauerhafter Inkontinenz und / oder Impotenz betroffenen Männer noch höher schätzen.
119	Insbesondere findet die erhebliche Reduktion des Risikos fortgeschrittener Prostatakarzinome und hier insbesondere auch des Risikos einer Metastasierung durch eine PSA-basierte Früherkennung keine adäquate Berücksichtigung. Dies zu berücksichtigen ist aus Sicht der Vereinigung Norddeutscher Urologen e. V. elementar, da eine signifikante Reduktion des Risikos einer Metastasierung auch eine signifikante Reduktion der Morbidität durch die Metastasierung selbst, durch die notwendige Androgenentzugsbehandlung sowie durch eine notwendige Chemotherapie bedeutet, darüber hinaus findet auch die psychische Belastung durch das Vorliegen eines nicht mehr kurativ therapierbaren Krankheitsbildes keinerlei Beachtung. Dies zu vernachlässigen bedeutet aus unserer Sicht aber eine unzulässige Verkürzung der Beurteilung des Nutzens der PSA-basierten Früherkennung.	Änderung des Berichts: Ergänzung von Beispielen für die Morbidität des Prostatakarzinoms ohne Screening im Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" siehe oben – Würdigung in Zeile 19 Die psychische Belastung durch die Diagnose einer nicht mehr kurativ therapierbaren Krebserkrankung ist selbstevident. Sie wurde in der Abwägung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinom- screenings mittels PSA- Test berücksichtigt.

PSA-Screening

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
120	Aus diesen Gründen bitten wir um eine Überarbeitung des Berichts. Im Übrigen unterstützen wir vollinhaltlich die ausführliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie.	Kein (weiterer) Änderungsvorschlag

A5 Literatur

- 1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid 2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
- 2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 [online]. 04.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf.
- 3. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 17-05229-EF-1 [online]. 05.2018 [Zugriff: 23.04.2019]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 154). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/pdf/Bookshelf_NBK518890.pdf.
- 4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1): CD004720.
- 5. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 362: k3519.
- 6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014; 384(9959): 2027-2035.
- 7. Keller N, Jenny MA, Gigerenzer G, Ablin RJ. PSA-Screening: möglicher Nutzen und Schaden. Dtsch Arztebl 2018; 115(13): A583-A587.
- 8. Stephan C, Schlomm T, Jung K. Gegendarstellung zu: "PSA-Screening: möglicher Nutzen und Schaden" von N. Keller, M. Jenny, G. Gigerenzer, R. Ablin. Urologe A 2018; 57(7): 777-779.
- 9. Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. Public Health Rev 2018; 39: 7.
- 10. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018; 319(18): 1901-1913.

- 11. Public Health England. Prostate cancer risk management programme (PCRMP): benefits and risks of PSA testing [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 05.04.2019]. URL: https://www.gov.uk/government/publications/prostate-cancer-risk-management-programme-pcrmp-benefits-and-risks-of-psa-testing#population-screening-for-prostate-cancer.
- 12. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. JAMA 2018; 319(9): 883-895.
- 13. Erasmus MC. European randomized study of screening for prostate cancer [online]. In: Netherlands Trial Register. 13.05.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: https://www.trialregister.nl/trial/123.
- 14. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 2004; 59(3): 311-318.
- 15. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-term outcome of a single intervention population based prostate cancer screening study. J Urol 2018; 200(1): 82-88.
- 16. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the prostate, lung, colorectal and ovarian randomized cancer screening trial. BJU Int 2019; 123(5): 854-860.
- 17. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Med Screen 2019; 26(3): 127-134.
- 18. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol 2019; 76(1): 43-51.
- 19. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 2009; 101(6): 374-383.
- 20. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. Br J Cancer 2009; 100(7): 1198-1204.
- 21. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). Eur Urol 2012; 62(5): 745-752.
- 22. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. Ann Fam Med 2018; 16(2): 149-154.

- 23. Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kennzahlenauswertung 2019: Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Berlin: DKG; 2019. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/pz_jahresbericht-2019-A1_190620.pdf&cid=76459.
- 24. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. Eur Urol 2017; 71(3): 353-365.
- 25. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. J Urol 2017; 198(2): 329-334.
- 26. Hadjipavlou M, Eragat M, Kenny C, Pantelidou M, Mulhem W, Wood C et al. Effect of augmented antimicrobial prophylaxis and rectal swab culture-guided targeted prophylaxis on the risk of sepsis following transrectal prostate biopsy. Eur Urol Focus 2020; 6(1): 95-101.
- 27. Vernooij RWM, Lytvyn L, Pardo-Hernandez H, Albarqouni L, Canelo-Aybar C, Campbell K et al. Values and preferences of men for undergoing prostate-specific antigen screening for prostate cancer: a systematic review. BMJ Open 2018; 8(9): e025470.
- 28. American Urological Association Education and Research. Early detection of prostate cancer [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline.
- 29. Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borràs JM, de Carvalho TM, Castells X, Eklund M et al. Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. Int J Cancer 2018; 142(4): 741-746.
- 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Merkblatt zum Mammographie-Screening: Rapid Report; Auftrag P14-02 [online]. 20.03.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 288). URL: https://www.iqwig.de/download/P14-02_Rapid-Report_Einladungsschreiben-und-Merkblatt-zum-Mammographie-Screening.pdf.
- 31. Beck S, Borutta B, Walter U, Dreier M. Systematic evaluation of written health information on PSA based screening in Germany. PLoS One 2019; 14(8): e0220745.
- 32. Roobol MJ. Screening for prostate cancer: are organized screening programs necessary? Transl Androl Urol 2018; 7(1): 4-11.
- 33. Starker A, Saß AC. Participation in cancer screening programmes: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 858-867.
- 34. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR et al. Structured population-based prostate-specific antigen screening for prostate cancer: The European Association of Urology position in 2019. Eur Urol 2019; 76(2): 142-150.

- 35. Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. Eur Urol 2013; 64(6): 873-875.
- 36. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2020; 77(1): 78-94.
- 37. Elwenspoek MMC, Sheppard AL, McInnes MDF, Merriel SWD, Rowe EWJ, Bryant RJ et al. Comparison of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy with systematic biopsy alone for the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2(8): e198427.
- 38. Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG. Prediction medicine: biomarkers, risk calculators and magnetic resonance imaging as risk stratification tools in prostate cancer diagnosis. Int J Mol Sci 2019; 20(7): 1637.
- 39. Tampere University. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen) (ProScreen): study details [online]. In: ClinicalTrial.gov. 03.05.2018 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423303.
- 40. University of Gothenburg. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial [online]. In: ISRCTN Registry. 10.07.2017 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN94604465.
- 41. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375(15): 1415-1424.
- 42. Bandini M, Nazzani S, Marchioni M, Preisser F, Tian Z, Moschini M et al. Increasing rate of noninterventional treatment management in localized prostate cancer candidates for active surveillance: a North American population-based study. Clin Genitourin Cancer 2019; 17(1): 72-78.e4.
- 43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
- 44. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL:
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
- 45. 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.

- 46. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009; 339: b2535.
- 47. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
- 48. 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.
- 49. 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.
- 50. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018; 319(18): 1914-1931.
- 51. Sahlgrenska University Hospital. The Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial [online]. In: ISRCTN Registry. 13.09.2010 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN54449243.
- 52. National Cancer Institute. Screening for prostate cancer in older patients (PLCO screening trial): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.02.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002540.
- 53. National Cancer Institute. Screening for prostate cancer in older patients (PLCO screening trial): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.02.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00002540.
- 54. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer trial. Int J Cancer 2002; 97(2): 237-244.
- 55. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol 2009; 56(4): 584-591.
- 56. Roobol MJ, Kirkels WJ, Schröder FH. Features and preliminary results of the Dutch centre of the ERSPC (Rotterdam, the Netherlands). BJU Int 2003; 92(Suppl 2): 48-54.
- 57. Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. J Urol 2009; 181(4): 1615-1621.

- 58. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009; 360(13): 1320-1328.
- 59. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur J Cancer 2011; 47(18): 2698-2705.
- 60. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, Van Leenders AG, Blijenberg BG, Van Schaik RH et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol 2013; 64(4): 530-539.
- 61. Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, Van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. Int J Cancer 2010; 126(10): 2387-2393.
- 62. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012; 366(11): 981-990.
- 63. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): study book; originally designed for the Rotterdam section [online]. 10.09.1998 [Zugriff: 12.09.2019]. URL: https://www.erspc.org/wp-content/uploads/Study-protocol-ERSPC.pdf.
- 64. Carlsson SV, Mansson M, Moss S, Kwiatkowski M, Recker F, Tammela TLJ et al. Could differences in treatment between trial arms explain the reduction in prostate cancer mortality in the European randomized study of screening for prostate cancer? Eur Urol 2019; 75(6): 1015-1022.
- 65. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol 2015; 68(5): 885-890.
- 66. Saarimäki L, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Kujala PM, Raitanen J et al. Family history in the Finnish prostate cancer screening trial. Int J Cancer 2015; 136(9): 2172-2177.
- 67. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Määttänen L et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. J Natl Cancer Inst 2013; 105(10): 719-725.
- 68. Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kemppainen K, Talala K, Raitanen J, Taari K et al. Estimate of opportunistic prostate specific antigen testing in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. J Urol 2017; 198(1): 50-57.
- 69. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. Eur Urol 2014; 65(1): 39-47.

- 70. Pakarainen T, Nevalainen J, Talala K, Taari K, Raitanen J, Kujala P et al. The number of screening cycles needed to reduce prostate cancer mortality in the Finnish section of the European randomized study of prostate cancer (ERSPC). Clin Cancer Res 2019; 25(2): 839-843.
- 71. Neupane S, Steyerberg E, Raitanen J, Talala K, Pylväläinen J, Taari K et al. Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. Int J Urol 2018; 25(3): 270-276.
- 72. Murtola TJ, Vettenranta AM, Talala K, Taari K, Stenman UH, Tammela TLJ et al. Outcomes of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening among men using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eur Urol Focus 2018; 4(6): 851-857.
- 73. Lindberg A, Talala K, Kujala P, Stenman UH, Taari K, Kilpeläinen TP et al. Biascorrected estimates of effects of PSA screening decisions on the risk of prostate cancer diagnosis and death: analysis of the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. Int J Cancer 2019; 145(3): 632-638.
- 74. Booth N, Rissanen P, Tammela TLJ, Taari K, Talala K, Auvinen A. Costs of screening for prostate cancer: evidence from the Finnish randomised study of screening for prostate cancer after 20-year follow-up using register data. Eur J Cancer 2018; 93: 108-118.
- 75. Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European randomized study of prostate cancer screening. BJU Int 2003; 92(Suppl 2): 97-100.
- 76. Otto SJ, Van der Cruijsen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schröder FH et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. Int J Cancer 2003; 105(3): 394-399.
- 77. Bokhorst LP, Bangma CH, Van Leenders GJ, Lous JJ, Moss SM, Schröder FH et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur Urol 2014; 65(2): 329-336.
- 78. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010; 11(8): 725-732.
- 79. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol 2015; 68(3): 354-360.
- 80. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol 2018; 52(1): 27-37.

- 81. Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Prostate Cancer Prostatic Dis 2014; 17(2): 187-191.
- 82. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360(13): 1310-1319.
- 83. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012; 104(2): 125-132.
- 84. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. Ann Fam Med 2009; 7(3): 212-222.
- 85. Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. J Urol 2015; 193(1): 75-79.
- 86. Miller EA, Pinsky PF, Black A, Andriole GL, Pierre-Victor D. Secondary prostate cancer screening outcomes by race in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) screening trial. Prostate 2018; 78(11): 830-838.
- 87. Pinsky PF, Black A, Daugherty SE, Hoover R, Parnes H, Smith ZL et al. Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. Cancer 2019; 125(17): 2965-2974.
- 88. Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Clin Trials 2010; 7(4): 303-311.
- 89. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening (PLCO) trial. BJU Int 2014; 113(2): 254-259.
- 90. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer 2017; 123(4): 592-599.
- 91. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Control Clin Trials 2000; 21(6 Suppl): 273s-309s.
- 92. Prorok PC, Wright P, Riley TR, Kramer BS, Berg CD, Gohagan JK. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial. Rev Recent Clin Trials 2018; 13(4): 257-273.

- 93. O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? World J Urol 2008; 26(5): 415-422.
- 94. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 362: k3581.
- 95. Haines IE, Ablin RJ, Miklos GL. Screening for prostate cancer: time to put all the data on the table. BMJ 2016; 353: i2574.
- 96. Haines IE, Gabor Miklos GL. Prostate-specific antigen screening trials and prostate cancer deaths: the androgen deprivation connection. J Natl Cancer Inst 2013; 105(20): 1534-1539.
- 97. Haines IE, Ablin RJ, Miklos GL. Prostate cancer screening in Europe. Lancet 2015; 385(9977): 1506.
- 98. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med 2017; 377(2): 132-142.
- 99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Mammographie-Screening: Abschlussbericht; Auftrag P14-03; Version 1.1 [online]. 01.08.2017 [Zugriff: 18.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 435). URL: https://www.iqwig.de/download/P14-03 Abschlussbericht Einladungsschreiben-und-Entscheidungshilfe-zum-M....pdf.
- 100. Tanguy-Melac A, Lesuffleur T, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C, Rebillard X, Tuppin P. Health care utilization by men with prostate cancer during the year before their death: a 2015 population-based study. Prog Urol 2019; 29(16): 995-1006.
- 101. Tanguy-Melac A, Aguade AS, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C, Sabate JM, Tuppin P. Management and intensity of medical end-of-life care in people with colorectal cancer during the year before their death in 2015: a French national observational study. Cancer Med 2019; 8(15): 6671-6683.
- 102. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: a modelling study. Palliat Med 2015; 29(10): 899-907.
- 103. Vickers AJ. Prostate cancer screening: time to question how to optimize the ratio of benefits and harms. Ann Intern Med 2017; 167(7): 509-510.
- 104. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. Ann Intern Med 2017; 167(7): 449-455.
- 105. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A et al. Screening for prostate cancer starting at age 50-54 years: a population-based cohort study. Eur Urol 2017; 71(1): 46-52.

- 106. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med 2012; 367(7): 595-605.
- 107. Carlsson SV, De Carvalho TM, Roobol MJ, Hugosson J, Auvinen A, Kwiatkowski M et al. Estimating the harms and benefits of prostate cancer screening as used in common practice versus recommended good practice: a microsimulation screening analysis. Cancer 2016; 122(21): 3386-3393.
- 108. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. Urol Oncol 2014; 32(8): 1116-1125.
- 109. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.
- 110. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137(11): 917-929.
- 111. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 149(3): 192-199.
- 112. Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 12-05160-EF-1 [online]. 10.2011 [Zugriff: 13.11.2019]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 90). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es90/pdf/.
- 113. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
- 114. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter-6/6 searching for studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

- 1. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018; 319(18): 1914-1931.
- 2. Fergenbaum J. Harms of prostate-specific antigen (PSA) screening in prostate cancer: a rapid review. Toronto: Health Quality Ontario; 2015.
- 3. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA 2014; 311(11): 1143-1149.
- 4. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 362: k3519.
- 5. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1): CD004720.
- 6. Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. Ann Lab Med 2013; 33(4): 233-241.
- 7. Pron G. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015; 15(10): 1-64.
- 8. Rahal AK, Badgett RG, Hoffman RM. Screening coverage needed to reduce mortality from prostate cancer: a living systematic review. PLoS One 2016; 11(4): e0153417.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375(15): 1425-1437.

Nicht E5

- 1. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. JAMA 2018; 319(9): 883-895.
- 2. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ 2012; 344: d7894.

3. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol 2004; 46(6): 717-723.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht E1

- 1. Abdel-Rahman O. Outcomes of prostatectomy versus radiation therapy in the management of clinically localized prostate cancer patients within the PLCO trial. Clin Genitourin Cancer 2019; 17(2): e329-e338.
- 2. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, Drost FJH, Van Leenders GJ, Krestin GP et al. Characteristics of prostate cancer found at fifth screening in the European randomized study of screening for prostate cancer Rotterdam: can we selectively detect high-grade prostate cancer with upfront multivariable risk stratification and magnetic resonance imaging? Eur Urol 2018; 73(3): 353-360.
- 3. Franlund M, Arnsrud Godtman R, Carlsson SV, Lilja H, Mansson M, Stranne J et al. Prostate cancer risk assessment in men with an initial P.S.A. below 3 ng/mL: results from the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Scand J Urol 2018; 52(4): 256-262.
- 4. Murtola TJ, Kasurinen TVJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Serum cholesterol and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2019; 22(1): 66-76.
- 5. Murtola TJ, Sälli SM, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Blood glucose, glucose balance, and disease-specific survival after prostate cancer diagnosis in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2019; 22(3): 453-460.
- 6. Pierre-Victor D, Pinsky PF. Association of nonadherence to cancer screening examinations with mortality from unrelated causes: a secondary analysis of the PLCO cancer screening trial. JAMA Intern Med 2019; 179(2): 196-203.
- 7. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, Van der Kwast TH, Kümmerlin IP, Van Leenders GJLH et al. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. Urol Oncol 2019; 37(2): 138-144.

Nicht E2

1. Osses DF, Remmers S, Schröder FH, Van der Kwast T, Roobol MJ. Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19yr of follow-up. Eur Urol 2019; 75(3): 374-377.

Nicht E4

- 1. Kaapu KJ, Rantaniemi L, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A et al. Cancer mortality does not differ by antiarrhythmic drug use: a population-based cohort of Finnish men. Sci Rep 2018; 8(1): 10308.
- 2. Murtola TJ, Vihervuori VJY, Lahtela J, Talala K, Taari K, Tammela TLJ et al. Fasting blood glucose, glycaemic control and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. Br J Cancer 2018; 118(9): 1248-1254.

Nicht E5

- 1. De Koning HJ, Gulati R, Moss SM, Hugosson J, Pinsky PF, Berg CD et al. The efficacy of prostate-specific antigen screening: impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. Cancer 2018; 124(6): 1197-1206.
- 2. Heijnsdijk EAM, Adolfsson J, Auvinen A, Roobol MJ, Hugosson J, De Koning HJ. The Impact of design and performance in prostate-specific antigen screening: Differences between ERSPC centers. Eur Urol 2019; 76(3): 276-279.
- 3. Saarimäki L, Hugosson J, Tammela TL, Carlsson S, Talala K, Auvinen A. Impact of prostatic-specific antigen threshold and screening interval in prostate cancer screening outcomes: comparing the Swedish and Finnish European randomised study of screening for prostate cancer centres. Eur Urol Focus 2019; 5(2): 186-191.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E4

- 1. Auvinen A, Määttänen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. Int J Cancer 2004; 111(6): 940-943.
- 2. Määttänen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. Br J Cancer 2007; 96(1): 56-60.
- 3. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO Trials. Ann Intern Med 2017; 167(7): 449-455.

Nicht E5

1. European Association of Urology. EPAD19: European PSA screening programme is on its way; part 2 [online]. 04.02.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://uroweb.org/epad19-european-psa-screening-programme-is-on-its-way-part-2/.

A7 Die Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche⁵

Fenton 2018a, Fenton 2018b [3,50]	Ja / Nein / k. A.	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	 bibliografische Datenbanken Sichtung von Referenzlisten externe Sachverständige Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Der AHRQ-Bericht ist eine Aktualisierung der USPSTF Reviews Harris 2002, Lin 2008 und Lin 2011 [110-112] Suchzeitraum der Aktualisierung: Januar 2011 bis Juli 2017
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Bewertung (14. Frage mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich) ^a	ja	umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen

a: Wurden die im Berichtsplan S19-01 aufgeführten Informationsquellen nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister), wurden diese im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht.

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; k. A.: keine Angabe; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force

Ilic 2018 [5]	Ja / Nein / k. A.	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	 bibliografische Datenbanken Sichtung von Referenzlisten Handsuche nach Abstracts Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PubMed, Embase, CENTRAL, Web of Science, Scopus, OpenGrey, LILACS
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	gesamter Berichtszeitraum der jeweiligen Datenbank bis April 2018
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Supplement
Bewertung (14. Frage mit ja: umfassend; mindestens eine Frage mit nein: fraglich) ^a	ja	umfassend

a: Wurden die im Berichtsplan S19-01 aufgeführten Informationsquellen nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister), wurden diese im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht.

k. A.: keine Angabe

⁵ Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [109]

A8 Suchstrategien

A8.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 3 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 28, 2019
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to January 28, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print January 28, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [113] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	"Early Detection of Cancer"/
6	*Prostate-Specific Antigen/
7	prostate-specific antigen*.ti,ab.
8	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
9	or/4-8
10	3 and 9
11	cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	meta analysis.pt.
14	or/11-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,15
17	16 and (english or german).lg.
18	limit 17 to yr="2013 -Current"

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

ID	Search
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	(prostat* NEAR/5 cancer*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Mass Screening"]
#5	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#6	[mh ^"Prostate-Specific Antigen"[mj]]
#7	(prostate-specific* NEXT/1 antigen*):ti,ab
#8	(prostat* NEAR/2 screening*):ti,ab
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	#3 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Jan 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR prostatic neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	(prostat* AND cancer*)
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR mass screening
5	MeSH DESCRIPTOR early detection of cancer
6	MeSH DESCRIPTOR Prostate-Specific Antigen
7	(prostate-specific antigen*)
8	(prostat* AND screening*)
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#3 AND #9
11	(#10) IN HTA FROM 2013 TO 2019

A8.2 Bibliografische Datenbanken (Primärstudien)

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 2 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 17, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

• RCT: Lefebvre [114] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	"Early Detection of Cancer"/
6	*Prostate-Specific Antigen/
7	prostate-specific antigen*.ti,ab.
8	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
9	or/4-8
10	3 and 9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	10 and 17
19	18 not (comment or editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.
21	limit 20 to yr="2018 -Current"

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to May 17, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 17, 2019

#	Searches
1	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
2	prostate-specific antigen*.ti,ab.
3	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/1,4,7
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.
11	limit 10 to yr="2018-Current"

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

Embase 1974 to 2019 May 17

Es wurde folgender Filter übernommen:

• RCT: Wong [113] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp prostate tumor/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp mass screening/
5	*cancer diagnosis/
6	*early diagnosis/
7	prostate specific antigen/
8	prostate-specific antigen*.ti,ab.
9	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
10	or/4-9
11	(random* or double-blind*).tw.

#	Searches
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/3,10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 and (english or german).lg.
19	limit 18 to yr="2018 -Current"

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2019

ID	Search
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	(prostat* NEAR/5 cancer*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Mass Screening"]
#5	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#6	[mh ^"Prostate-Specific Antigen"[mj]]
#7	(prostate-specific* NEXT/1 antigen*):ti,ab
#8	(prostat* NEAR/2 screening*):ti,ab
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	#3 and #9 with Publication Year from 2018 to 2019, in Trials

PSA-Screening

02.06.2020

A8.3 Studienregister (Primärstudien)

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

URL: http://www.clinicaltrials.gov

• Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

prostate cancer AND screening

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

URL: http://apps.who.int/trialsearch/

• Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

prostate cancer AND screening

A9 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des "Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dahm, Philipp	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Kreuzberger, Nina	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Skoetz, Nicole	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im "Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines "Branchenfonds", der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?