



Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S19-02
Version: 1.0
Stand: 19.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.07.2019

Interne Auftragsnummer

S19-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomografie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 07.07.2020 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 30.06.2020 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.08.2020 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Das Radiologische Zentrum – überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft / PartG – Sinsheim Eberbach Erbach Walldorf Heidelberg.....	A 2
A.1.2 – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e. V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)	A 6

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

**A.1.1 – Das Radiologische Zentrum – überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft /
PartG – Sinsheim Eberbach Erbach Walldorf Heidelberg**

Autorinnen und Autoren

- Görich, Johannes

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

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

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Johannes Görich
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Das Radiologische Zentrum Sinsheim-Eberbach-Erbach-Heidelberg-Walldorf ÜBAG/PartG, Alte Waibstadter Str. 2a, 74889 Sinsheim
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

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

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

Literaturverzeichnis

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

s. Anhang

Das Radiologische Zentrum Sinsheim – Eberbach – Erbach – Walldorf – Heidelberg

- Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft / PartG --

Prof. Dr. Görich, Dr. Sommer, Dr. Brado, PD Dr. Dr. Gückel, PD Dr. Sokiranski,
Dräger, Baldauf, Dr. Stoye, PD Dr. med. Zechmann, Dr. med. Lind

Fachärzte für Radiologie, Radiologische Diagnostik, Neuroradiologie und Nuklearmedizin



Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

A.3.3.1.1 Seite 73-78

Ein sehr gut verfasstes Skript, das die Notwendigkeit des Lungenscreenings mittels Niedrigdosis-CT hervorhebt. Die Argumente werden durch neuere Arbeiten (1,2) weiter untermauert. Ergänzend sei angefügt, dass in der gleichen Untersuchung (**ONE stop Shopping**) das **kardiovaskuläre Risiko des Patienten** automatisch mit erfasst, aber nicht ausgewertet wird. Es handelt sich letztlich um Personen mit weitgehend identischem Risikoprofil (3). Durch die gleiche Untersuchung hätte man die Chance, nicht nur die Lungenkrebs – bedingte Mortalität zu senken, sondern auch der Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen positiv zu beeinflussen. z.B. nach Zahlen der WHO verlieren Männer durch den Lungenkrebs im Vergleich zu Frauen 0,4 Lebensjahre, durch die koronare Herzerkrankung (KHK) aber doppelt so viel (0,84; 4).

Eine Einschätzung des koronaren Risikos durch **Bewertung des Koronar-Kalks** nach dem Agatonscore (5) kann mit geringen Justierungen auch am low dose Thorax – CT vorgenommen werden.

Literatur

1. De Koning HJ et al.:
Reduced Lung-Cancer with Volume CT Screening in a Randomized Trial
NEJM 2020; 382: 503-13
2. Duffy StW and Field JK:
Mortality Reduction with Low-Dose CT Screening for Lung Cancer
NEJM 2020; 382: 572-573
3. Hecht HJ et al.:
Combined Detection of Coronary Artery Disease and Lung Cancer
European Heart Journal 2014, 35: 2792-2796
4. World Population Prospects 2017/World Health Statistics
Greenland Ph et al.:
Coronary CalciumScore and Cardiovascular Risk
JACC 2018, 72, No 4: 434 -437
5. Greenland Ph et al.:
Coronary CalciumScore and Cardiovascular Risk
JACC 2018, 72, No 4: 434 -437

Heidelberg, den 21.07.2020

Im Namen der Gesellschafter des Radiologischen Zentrum

Professor Dr. med. Johannes Görich

Radiologisches Zentrum
Sinsheim
Alte Waibstadter Str. 2 a
74889 Sinsheim
Tel: 07261 – 97 160
Fax: 07261 – 97 16 16
BSNR: 535 400 900

Radiologische Praxis
Eberbach
Kellereistraße 32-34
69412 Eberbach
Tel: 06271 – 80 79 633
Fax: 06271 – 80 79 634
BSNR: 535 401 001

Radiologisches Zentrum
Erbach
Albert-Schweitzer-Str. 10
64711 Erbach
Tel: 06062 – 955 24 0
Fax: 06062 – 955 24 16
BSNR: 395 310 000

Radiologische Praxis
Walldorf
Nußlocher Str. 43
69190 Walldorf
Tel: 06227 – 54 55 650
Fax: 06227 – 54 55 657
BSNR: 535 303 301

Radiologische Praxis
Heidelberg
Rohrbacher Str. 149
69126 Heidelberg
Tel: 06221 – 31 69 30
Fax: 06221 – 31 69 320
BSNR: 535 900 601

A.1.2 – Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e. V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)

Autorinnen und Autoren

- Eberhardt, Wilfried
- Herth, Felix
- Kauczor, Hans-Ulrich
- Stoelben, Erich
- Wörmann, Bernhard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S19-02

Titel: Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

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

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (DRG)

PD Dr. Wilfried Eberhardt (AIO, ATO)

Prof. Dr. Felix Herth (DGP)

Prof. Dr. Erich Stoelben (DGT)

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation: alphabetische Reihenfolge

Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO (ATO, Deutsche Krebsgesellschaft)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

als Privatperson(en)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Mai 2019 ein Verfahren zum Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomographie (LD-CT) für die Zielgruppe aktiver und ehemaliger Raucher* ohne Verdacht auf Lungenkrebs eröffnet. Der G-BA hat das IQWiG mit Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes beauftragt. Das IQWiG legt jetzt einen Vorbericht vor.

- Als Kontrolle wählt der Bericht „kein Screening“. Darin weicht der Bericht vom Auftrag des G-BA ab, in dem auch ein Lungenkrebscreening mittels Röntgen-Thorax (Rö-Thorax) als Vergleichsintervention genannt wird. Im Bericht werden die Daten der betroffenen Studien getrennt analysiert. Dabei wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse von Screening vs. Screening mit Rö-Thorax identisch sind. Da Lungenkrebscreening mittels Rö-Thorax weder zur Senkung der Gesamtmortalität noch zur Senkung der lungenkrebspezifischen Mortalität führt, halten wir den formalen Einschluss von Studien zum Vergleich des LD-CT gegenüber Rö-Thorax für sinnvoll. Dadurch wird auch die Datenbasis zur Bewertung sekundärer Endpunkte deutlich verbreitert.
- Das IQWiG legt die Senkung der Gesamtmortalität als primären Endpunkt fest. Das weicht vom bisherigen Vorgehen des G-BA ab, in dem eine Senkung der krebspezifischen Mortalität der entscheidende Parameter für die Ein- und Durchführung von Krebsfrüherkennungsprogrammen in Deutschland ist. Wir halten die Senkung der krebspezifischen Mortalität für den bestgeeigneten Endpunkt zur Beurteilung einer Screening-Intervention.
- Der IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass das LD-CT-Screening zu einer signifikanten Senkung der lungenkrebspezifischen, aber nicht der Gesamtmortalität führt. Das entspricht den Ergebnissen aktueller, umfassender Metaanalysen und der Einschätzung der Fachgesellschaften.
- Als Parameter der Morbidität definiert der IQWiG-Bericht unerwünschte Ereignisse, Konsequenzen aus falsch-negativen Screening-Befunden, Konsequenzen aus falsch-positiven Screening-Befunden und Überdiagnosen. Bei der Rate unerwünschter Ereignisse wird ein Odds Ratio (OR) von 3,48 ($p = 0,004$) zuungunsten des Screenings berechnet, die Rate der Personen mit einer invasiven Abklärungsdiagnostik auf der Basis eines falsch-positiven Ergebnisses mit 0,1-1,3%. Bei den Überdiagnosen werden Raten von 0,1-2,2% angegeben.
- Umfassende Daten zur Lebensqualität wurden in den randomisierten Studien nicht systematisch erhoben. Der IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass keine verwertbaren Daten vorliegen.

Der IQWiG-Bericht bestätigt, dass ein Lungenkrebscreening mittels LD-CT in der Risikogruppe der aktiven oder ehemaligen Raucherinnen und Raucher zur Senkung der lungenkrebspezifischen Mortalität führt.

Für die Umsetzung dieser Erkenntnis in ein Screening-Programm ist eine umfassendere Analyse aller verfügbaren Daten erforderlich.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

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

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 57.400 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 15% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 23,5% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.

Die Prognose von Patienten mit Lungenkarzinom ist stadienabhängig. Die postoperativen 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium IA liegen bei 75-80%, im Stadium IB bei 55-60%, im Stadium IIIB unter 20%. Im Stadium IV hat sich die Prognose in den letzten Jahren durch die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel verbessert und wird jetzt wesentlich von molekularbiologischen und immunhistochemischen Parametern bestimmt [2, 3].

Zigarettenrauch als Ursache von Lungenkrebs ist der alles überragende Risikofaktor, der bereits in den 1950er Jahren beschrieben wurde. Insgesamt sind in der Europäischen Union (EU) 85% der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (91% Männer, 65% Frauen). In Deutschland sterben Berechnungen zufolge jährlich rund 36.000 Personen (26.000 Männer, 10.000 Frauen) am Lungenkrebs durch Rauchen [4].

3. Stand des Wissens

Da die Prognose des Lungenkarzinoms stadienabhängig und in den Frühstadien eine kurative Lokalthherapie möglich ist, ist grundsätzlich die Rationale für eine Früherkennung gegeben. Die Berechnungen der medianen Zeitspanne zwischen ersten, bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der klinischen Diagnose eines Lungenkarzinoms (Sojourn Time) variieren stark und liegen für die Computertomographie zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [5]. Auf der Basis der Daten des National Lung Cancer Screening Trial (NLST) wurde für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom eine Median Preclinical Sojourn Time von 3,6 Jahren berechnet [6].

Klinische Studien zum Wert von Röntgenaufnahmen des Thorax in der Früherkennung von Lungenkrebs wurden seit den 1950ern durchgeführt, allein oder in Kombination mit der zytologischen Untersuchung des Sputums auf tumorverdächtige Zellen. Darunter war die US-amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian [PLCO] Cancer Screening Trial) mit 154.934 Teilnehmern die größte randomisiert-kontrollierte Studie. Jährliche Röntgen-Übersichten über 4 Jahre und eine Nachbeobachtung von 13 Jahren führten in der PLCO-Studie nicht zu einer Reduktion der Lungenkarzinom-Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Versorgung (RR 0.99, 95% CI 0.91-1.07). In der Metaanalyse und dem Vergleich verschieden intensiver Screeningkonzepte zeigte sich eine statistisch nicht signifikant erhöhte Lungenkarzinom-Sterblichkeit um 11% (RR 1.11, 95% CI 1.00 - 1.23) bei intensiverem Screening [7].

Die Situation hat sich durch die flächendeckende Einführung der LD-CT seit den 1990ern geändert und zu einem erneuten Interesse an einem bildgebenden Lungenkrebs-Screening geführt.

In die aktuelle-S3 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von 2018 wurden folgende Empfehlungen aufgenommen [2]:

- Asymptomatischen Risikopersonen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren kann eine jährliche Lungenkrebsfrüherkennung mittels Low-Dose-CT bei Vorliegen dieser Risikofaktoren angeboten werden:
 1. Alter zwischen 55 und 74 Jahren, und Raucheranamnese von ≥ 30 Packungsjahren bzw. weniger als 15 Jahren Nikotinkarenz

oder

 2. Alter ≥ 50 Jahre, Raucheranamnese von ≥ 20 Packungsjahren, und mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor: Z. n. Lungenkarzinom, positive Familienanamnese für ein Lungenkarzinom, Z. n. HNO-Malignom oder anderer Rauchen-assoziiertes Malignom, Z. n. Lymphom-Erkrankung, Asbestexposition, COPD, Lungenfibrose.

Durch die Publikation der NELSON-Studie aus den Niederlanden und Belgien hat sich die Datenlage nochmals erweitert. Am 28. Mai 2019 hat der G-BA das IQWiG mit Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zum Lungenkrebscreening mittels LD-CT beauftragt. Dabei sollen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Zielpopulation: aktive und ehemalige Raucherinnen und Raucher ohne Verdacht auf Lungenkrebs
- Konkretisierung der Methode (Intervention): Lungenkrebscreening mittels LD-CT
- Vergleichsinterventionen: kein (bzw. kein systematisches) Screening oder ein Lungenkrebscreening mittels Röntgen-Thorax

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

- Outcomes: insbesondere patientenrelevante Endpunkte z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität. Dies schließt auch Erkenntnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen und -komplikationen der Intervention ein.

Etwa zeitgleich, mit Schreiben vom 28. Mai 2019, hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) mitgeteilt, dass es im Konsens mit der Sachverständigengruppe und nach Zustimmung des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) das LD-CT zur Lungenkrebsfrüherkennung bei Rauchern einer ausführlichen Begutachtung unterziehen wird.

Dieses parallele Vorgehen entspricht den spezifischen, gesetzlichen Vorgaben in Deutschland mit einer Bewertung von Maßnahmen der Krebsfrüherkennung durch den Methodenausschuss des G-BA und den Vorgaben des Strahlenschutzgesetzes von 2017.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>4. Vorbericht des IQWiG</p> <p>4. 1. Standardversorgung - Kontrollgruppe</p> <p>Die derzeitige Standardversorgung ist „kein Screening“.</p> <p>Der IQWiG-Bericht ist hier etwas unklar. Zum einen wird konstatiert, dass „... daher Studien zum Vergleich LD-CT-Screening vs. kein Screening relevant“ sind (Seite 2), zum anderen wird das Vorgehen systematischer Übersichtsarbeiten mit Einschluss von Daten zum Screening mit einer anderen Diagnostik, z. B. Röntgen-Thorax-Screening, akzeptiert. Da alle bisherigen Studien zum Röntgen-Thorax-Screening einschl. der Metaanalysen keine signifikante Senkung der Mortalität gezeigt haben, halten wir dieses methodische Vorgehen nicht für angemessen. Unser Vorschlag eines Einschlusses von Studien mit Röntgen-Thorax-Screening als Kontrollgruppe entspricht dem Vorgehen in aktuellen und hochwertigen Metaanalysen zum LD-CT-Screening [8, 9].</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Der IQWiG-Bericht schließt 6 Studien ein, davon werden 3 als Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit (DLCST, ITALUNG, NELSON) und 3 als Studien mäßiger Ergebnissicherheit (DANTE, MILD, LUSI) eingestuft. Zwei weitere Studien (LSS, NLST) werden wegen des Vergleichs gegenüber Röntgen-Thorax-Screening nicht in die Gesamtbewertung einbezogen.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG weicht methodisch etwas von anderen aktuellen Analysen ab, insbesondere von der sehr sorgfältigen und ausführlichen von Snowsill et al. mit 12 eingeschlossenen Studien [9] und zwei aktuellen Metaanalysen von Hoffmann et al. mit 9 [8] und von Sadate et al. mit 7 eingeschlossenen Studien [10].</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																																																																																																														
	<p>Tabelle 1: Randomisierte Studien zum Vergleich von LD-CT gegenüber anderen Strategien</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Region</th> <th>IQWi G</th> <th>Snowsi II [8]</th> <th>Hoffman n [9]</th> <th>Sadate [10]</th> <th>N¹</th> <th>Vergleich²</th> <th>Alter³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AME [11]</td> <td>China</td> <td></td> <td></td> <td>X⁴</td> <td></td> <td>6.717</td> <td>-</td> <td>45-70</td> </tr> <tr> <td>DANTE [12]</td> <td>Italien</td> <td>(X)⁵</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>2.811</td> <td>-</td> <td>60-74</td> </tr> <tr> <td>Depiscan [13]</td> <td>Frankreich</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>830</td> <td>Rö</td> <td>47-76</td> </tr> <tr> <td>DLCST [14]</td> <td>Dänemark</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>4.104</td> <td>-</td> <td>50-70</td> </tr> <tr> <td>Garg [15]</td> <td>USA</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>190</td> <td>-</td> <td>50-80</td> </tr> <tr> <td>ITALUNG [16]</td> <td>Italien</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>3.206</td> <td>-, REP</td> <td>55-59</td> </tr> <tr> <td>LSS-PLCO [17]</td> <td>USA</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>3.318</td> <td>Rö</td> <td>55-74</td> </tr> <tr> <td>LungSearch [18]</td> <td>UK</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>1.568</td> <td>Rö</td> <td>- (63⁶)</td> </tr> <tr> <td>LUSI [19]</td> <td>Deutschland</td> <td>(X)</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>4.052</td> <td>-, REP</td> <td>50-69</td> </tr> <tr> <td>MILD [20]</td> <td>Italien</td> <td>(X)</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>4.099</td> <td>-, REP</td> <td>>49</td> </tr> <tr> <td>NELSON [21]</td> <td>Niederlande, Belgien</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>15.822</td> <td>-</td> <td>50-75</td> </tr> <tr> <td>NLST [22, 23]</td> <td>USA</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>53.454</td> <td>Rö</td> <td>55-74</td> </tr> <tr> <td>UKLS [24]</td> <td>UK</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>4.061</td> <td>-</td> <td>50-75</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl eingeschlossener Personen; ² Vergleich: - kein Screening, Rö – Röntgen Thorax, REP – Raucherentwöhnungsprogramm; ³ Alter – Altersspanne in Jahren, bei Studieneintritt; ⁴ X – in die Analyse eingeschlossen; ⁵ als Studie mäßiger Ergebnissicherheit eingestuft; ⁶ keine Altersbegrenzung, mittleres Alter in Klammern;</p>	Studie	Region	IQWi G	Snowsi II [8]	Hoffman n [9]	Sadate [10]	N ¹	Vergleich ²	Alter ³	AME [11]	China			X ⁴		6.717	-	45-70	DANTE [12]	Italien	(X) ⁵	X	X	X	2.811	-	60-74	Depiscan [13]	Frankreich		X			830	Rö	47-76	DLCST [14]	Dänemark	X	X	X	X	4.104	-	50-70	Garg [15]	USA		X			190	-	50-80	ITALUNG [16]	Italien	X	X	X	X	3.206	-, REP	55-59	LSS-PLCO [17]	USA		X	X		3.318	Rö	55-74	LungSearch [18]	UK		X			1.568	Rö	- (63 ⁶)	LUSI [19]	Deutschland	(X)	X	X	X	4.052	-, REP	50-69	MILD [20]	Italien	(X)	X	X	X	4.099	-, REP	>49	NELSON [21]	Niederlande, Belgien	X		X	X	15.822	-	50-75	NLST [22, 23]	USA		X	X	X	53.454	Rö	55-74	UKLS [24]	UK		X			4.061	-	50-75
Studie	Region	IQWi G	Snowsi II [8]	Hoffman n [9]	Sadate [10]	N ¹	Vergleich ²	Alter ³																																																																																																																							
AME [11]	China			X ⁴		6.717	-	45-70																																																																																																																							
DANTE [12]	Italien	(X) ⁵	X	X	X	2.811	-	60-74																																																																																																																							
Depiscan [13]	Frankreich		X			830	Rö	47-76																																																																																																																							
DLCST [14]	Dänemark	X	X	X	X	4.104	-	50-70																																																																																																																							
Garg [15]	USA		X			190	-	50-80																																																																																																																							
ITALUNG [16]	Italien	X	X	X	X	3.206	-, REP	55-59																																																																																																																							
LSS-PLCO [17]	USA		X	X		3.318	Rö	55-74																																																																																																																							
LungSearch [18]	UK		X			1.568	Rö	- (63 ⁶)																																																																																																																							
LUSI [19]	Deutschland	(X)	X	X	X	4.052	-, REP	50-69																																																																																																																							
MILD [20]	Italien	(X)	X	X	X	4.099	-, REP	>49																																																																																																																							
NELSON [21]	Niederlande, Belgien	X		X	X	15.822	-	50-75																																																																																																																							
NLST [22, 23]	USA		X	X	X	53.454	Rö	55-74																																																																																																																							
UKLS [24]	UK		X			4.061	-	50-75																																																																																																																							
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p>																																																																																																																														

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	4. 3. 1. 1. Gesamtmortalität <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist klinisch der relevanteste Parameter aller Interventionen im Gesundheitswesen. Der IQWiG-Bericht berechnet bei den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit keinen signifikanten Unterschied zugunsten des LD-CT-Screenings mit einem Inzidenzdichtequotienten (IDR) von 0,96 und einem p-Wert von 0,474. Auch bei Einschluss der drei weiteren Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ergibt sich kein anderes Ergebnis. Der Bericht kommt allerdings zu dem Schluss, dass für einen Teil der Teilnehmer des Screenings die Lebenszeit verlängert werden kann.</p>
	4. 3. 1. 2. Lungenkrebspezifische Mortalität <p>Die lungenkrebspezifische Überlebenszeit wird durch LD-CT-Screening verlängert mit einem IDR von 0,79 und einem p-Wert von 0,088 bei den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, sowie einem IDR von 0,80 und einem p-Wert von 0,012 bei Einschluss der drei weiteren Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit.</p>
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Unerwünschte Ereignisse (UE) <p>Der IQWiG-Bericht zieht nur die Daten der DANTE-Studie zur Berechnung heran und beschränkt sich auf die Rate unerwünschter Ereignisse nach einer Operation. Dabei wird ein Odds Ratio (OR) von 3,48 ($p = 0,004$) für alle unerwünschten Ereignisse und ein Odds Ratio von 4,25 ($p = 0,046$) für unerwünschte Ereignisse im Schweregrad >3 berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird die Rate der Personen berechnet, bei denen eine invasive Abklärungsdiagnostik auf der Basis eines falsch-positiven Ergebnisses im Screening erforderlich war. Diese Raten lagen in den ausgewerteten Studien zwischen 0,1- 1,3% berechnet.</p>
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome <p>Umfassende Daten zur Lebensqualität wurden in den randomisierten Studien nicht systematisch erhoben. Der IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass keine verwertbaren Daten vorliegen.</p>
	5. Diskussion <p>Die gesetzlichen Vorgaben sehen in Deutschland ein zweigleisiges Verfahren zur Bewertung der LD-CT zum Lungenkrebscreening vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Änderung der Krebsfrüherkennung-Richtlinie (KFE-RL) durch den G-BA 2. Rechtsverordnung im Rahmen des Strahlenschutzgesetzes von 2017 <p>Der jetzt erstellte Bericht wird im Rahmen einer möglichen Änderung der KFE-RL erstellt. Er kommt zu dem Schluss, dass ein Hinweis auf einen Nutzen für das LD-CT-</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Screening auf die lungenkrebspezifische Mortalität vorliegt, aber ein Einfluss auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu keinem Screening nicht belegt ist. Einschränkend wird festgestellt, dass die Annahme gerechtfertigt ist, dass das Screening auch einen positiven Einfluss auf die Gesamtmortalität hat.</p> <p>Diese Zusammenfassung entspricht der Analyse der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, die bereits Grundlage eines Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) vom Mai 2019 [25] sowie einer interdisziplinären europäischen Expertengruppe vom September 2019 war [26]. Darin wird deutlich, dass ein Screening-Programm zahlreiche Aspekte berücksichtigen muss, u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selektion der Risikopersonen, auch unter Verwendung eines Risiko-Modells - umfassende Aufklärung der Screening-Teilnehmer - Qualitätssicherung des Screening-Programms mit Einführung eines zentralen Registers - begleitende Rauchentwöhnung <p>Für diese Elemente eines Screening-Programms sollen alle vorliegenden Daten randomisierter Studien mit Einsatz des LD-CT herangezogen werden. Auch in dieser Hinsicht ist es bedauernd, dass der IQWiG-Bericht einen methodischen Filter mit Ausschluss relevanter Studien enthält. Hier wäre ein offeneres Vorgehen wie in dem umfangreicheren Bericht hilfreich, der 2018 für den National Health Service (NHL) in Großbritannien angefertigt wurde [9]. Insgesamt können wir das Fazit des IQWiG-Berichtes gut nachvollziehen. Dennoch bleiben einige methodische Kritikpunkte:</p> <p><u>Standardversorgung – Kontrollgruppe</u></p> <p>Hier handelt es sich methodisch sozusagen um die Definition der zweckmäßigen Vergleichsgruppe. Die Entscheidungen in den randomisierten Studien sind unterschiedlich. Sie reichen von keinem Screening bis zu wiederholten Röntgenaufnahmen des Thorax. Diese Heterogenität zeigt allerdings auch, dass es weltweit keinen einheitlichen Standard gibt. Da bisher keine Screening-Methode zu einer Senkung der Mortalität beim Lungenkrebs geführt hat, halten wir eine offene Vergleichsgruppe für sinnvoll.</p> <p>Das entspricht auch der Vorgabe des G-BA.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Erstes Ziel der Früherkennung ist die Senkung der krebspezifischen Mortalität. Dieser Endpunkt ist auch Grundlage für die Einführung der in Deutschland zurzeit existierenden Früherkennungsprogramme. Aus Metaanalysen qualitativ hochwertiger, prospektiv randomisierter klinischer Studien kann geschlossen werden, dass die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>krebsspezifische Mortalität beim Mammakarzinom durch die Mammographie und beim kolorektalen Karzinom durch den Test auf okkultes Blut im Stuhl und die Endoskopie gesenkt wird. Bei Entitäten wie dem Zervixkarzinom und dem Melanom ist die Evidenz indirekt.</p> <p>Selbstverständlich ist die Verlängerung der gesamten Lebensdauer bei guter Lebensqualität von überragender Bedeutung für den einzelnen Menschen, sie ist aber von so vielen Faktoren abhängig, dass der spezifische Effekt einer Intervention wie dem Lungenkrebs-Screening besser durch die krebsspezifische Mortalität abgebildet wird. Das trifft auch, wenn gesundheitsökonomische Aspekte in die Bewertung eines neuen Verfahrens integriert werden.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Reduktion unerwünschter Ereignisse ist Ziel eines qualitätsgesicherten Screening-Programms. Zu den unerwünschten Ereignissen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Strahlenexposition - weitere Diagnostik - Abklärung verdächtiger Befunde mit möglicher psychosozialer Belastung und Komplikationen - falsch positive Ergebnisse - falsch negative Ergebnisse - Überdiagnostik <p>Zur Reduktion unerwünschter Ereignisse sollen folgende Möglichkeiten genutzt bzw. auf einen regelhaften Einsatz hin geprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ultra-Niedrigdosis-Protokolle für die Computertomographie - Ergänzende standardisierte Software-basierte Befundung - Volumetrie von Befunden und Bestimmung der Volumenverdopplungszeiten - Einsatz von Risikomodellen - Strukturierte Befundung für festgelegte Management-Algorithmen - Einsatz von künstlicher Intelligenz <p>Parameter eines qualitätsgesicherten Programms sollen evidenzbasiert sein und alle verfügbaren Daten nutzen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokume nt	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Weitere Elemente eines Screening-Programms</u></p> <p>Die bisherigen Konzepte in Deutschland integrieren ein Raucherentwöhnungsprogramm. Zu Bewertung und Gestaltung ist ebenfalls ein Bericht sinnvoll.</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ein erster Schritt in die richtige Richtung. Der Bericht, der im Rahmen des Strahlenschutzgesetzes erstellt werden soll, steht noch aus. In der Annahme, dass auch dieser zu einer positiven Bewertung kommt, ist eine rasche Umsetzung und Implementierung eines Programms zur individuellen Früherkennung von Lungenkrebs mittels Niedrigdosis-Computertomographie anzustreben.</p>

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

Literaturverzeichnis

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

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Mons U, Gredner T, Behrens G et al.: Cancers Due to Smoking and High Alcohol Consumption. Dtsch Arztebl Int 115:571-577, 2018. DOI: [10.3238/arztebl.2018.0571](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0571)
5. Chien CR, Chen THH: Mean sojourn time and effectiveness of mortality reduction for lung cancer screening with computed tomography. Int J Cancer 122:2594-2599, 2008. DOI [10.1002/ijc.23413](https://doi.org/10.1002/ijc.23413)
6. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al.: Overdiagnosis in low-dose computed tomography for lung cancer. JAMA Intern Med 174:269-274, 2014. DOI:[10.1001/jamainternmed.2013.12738](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738)
7. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al.: Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 306:1865-1873, 2011. DOI:[10.1001/jama.2011.1591](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591)
8. Hoffmann RM, Atallah RP, Strubble RD, Badgett RG: Lung cancer screening with low-dose CT. J Gen Intern June 24, 2020. DOI: [10.1007/s11606-020-05951-7](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7)
9. Snowsill T, Yang H, Griffin E et al.: Low-dose computed tomography for lung cancer screening in

- high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 22:1-276, 2018. DOI: [10.3310/hta22690](https://doi.org/10.3310/hta22690)
10. Sadate A, Occean BV, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer*. 2020;134:107-114. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.035
 11. Yang W, Qian F, Teng J et al.: Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer* 117:20-26, 2018. DOI: [10.1016/j.lungcan.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.003)
 12. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al.: Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1166–1175, 2015. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
 13. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA et al.: Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 58:50–58, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.05.009>
 14. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al.: The Danish randomized lung cancer CT screening trial – overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 4:608–614, 2009. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f>
 15. Garg K, Keith RL, Byers T et al.: Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results. *Radiology* 225:506–510, 2002. <https://doi.org/10.1148/radiol.2252011851>
 16. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F et al.: Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 8:866–875, 2013. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f68d6>
 17. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al.: Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 47:9–15, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.06.007>
 18. Spiro SG, Hackshaw A, LungSEARCH Collaborative Group: Research in progress – LungSEARCH: a randomised controlled trial of surveillance for the early detection of lung cancer in a high-risk group. *Thorax* 71:91–93, 2016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207433>
 19. Becker N, Motsch E, Gross ML et al.: Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:1475–1486, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>
 20. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al.: Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 21:308–315, 2012. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>
 21. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al.: Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 382:503-512, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793)
 22. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409, 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
 23. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR et al.: Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 368:1980–1991, 2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>

24. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al.: UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. Thorax 71:161–70, 2016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207140>
25. Herth FJF, Reinmuth N, Wormanns D et al.: Positionspapier der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zu einem qualitätsgesicherten Früherkennungsprogramm des Lungenkarzinoms mittels Niedrigdosis-CT*. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/2019_low-dose-CT_LC-screening.pdf
26. Field JK, de Koning H, Oudkirk M et al.: Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. ESMO Open 4:E000577, 2019. DOI: [10.1136/esmoopen-2019-000577](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000577)